



INFORME TECNICO Nº 09 – 2010

**Ketorolaco 60mg / 2 ml. Inyectable
Ketorolaco 30mg / ml. Inyectable
Ketorolaco 10mg Tabletas**

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	Tramadol 50mg/ml iny. y 50 mg tab. Metamizol 1g/2ml inyectable Diclofenaco 75 mg/3ml inyectable Morfina 10mg/ml – 20mg/ml inyectable Paracetamol 500mg tabletas
ATC/DCI: ²	MO1AB15/ Ketorolaco
DDD: ²	30mg por vía oral y parenteral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Mayo 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Dolor postoperatorio

1.2 INTRODUCCIÓN

- La definición de dolor postoperatorio (DP) resulta complicada debido a la gran cantidad de factores que participan en su producción. Se podría considerar como un dolor de carácter agudo secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante el acto quirúrgico, de modo que incluiríamos no sólo el dolor debido a la técnica quirúrgica, sino también el originado por la técnica anestésica, las posturas inadecuadas, contracturas musculares, distensión vesical o intestinal, entre otras. ⁴
- La *International Association for the Study of Pain* define el dolor como “experiencia sensorial y emocional no placentera, relacionada con daño potencial o real del tejido, o descrita en términos de tal daño. El dolor siempre es subjetivo”.⁵

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2009. WHO Essential Drug List Nº 16. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

⁴ Reyes A. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. Patología del Aparato Locomotor, 2004;2(3):176-188

⁵ The International Association for the Study of Pain (IASP) working together for pain relief. <http://www.iasp.pain.org/>



- Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por la liberación de sustancias mediadoras de la inflamación y el dolor capaces de activar y/o sensibilizar los nociceptores.⁴
- Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de dos tipos principalmente, los mecanorreceptores Ad (mielínicos) y los receptores C polimodales (amielínicos). Ambos tienen un umbral alto de activación. La sensación de dolor se produce por la estimulación directa de éstas terminaciones nerviosas, pero también por la inflamación producida por el procedimiento quirúrgico que producirá una sensibilización periférica que aumenta la sensibilidad de estos nociceptores. En este fenómeno de sensibilización periférica participan diversas sustancias como las prostaglandinas, potasio, bradicininas, sustancia P, péptido asociado al gen de la calcitonina e histamina.⁴
- Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de canales iónicos por acción de segundos mensajeros que tienen capacidad para producir fenómenos de transcripción de genes, dando lugar a la expresión de nuevas proteínas o inducción de nuevas enzimas que afectan a las propiedades del nociceptor y a su habilidad para transmitir la señal dolorosa.⁴
- Junto con el fenómeno de sensibilización periférico, existe también un fenómeno de sensibilización central, que se produce en las neuronas del asta posterior de la médula espinal, que se denomina fenómeno de **Wind-up**. Esta sensibilización central se produce por la estimulación nociceptiva mantenida sobre las neuronas del asta posterior, dando lugar a la liberación, en la sinapsis del asta posterior, de neurotransmisores, fundamentalmente sustancia P y glutamato, que actuarían respectivamente sobre receptores lentos NK1 y rápidos AMPA, dando lugar a una despolarización de la neurona, y por el flujo mantenido de neurotransmisores, el receptor NMDA, que se encontraba bloqueado por una molécula de magnesio, se desbloquea permitiendo que el glutamato se pueda unir a él. Esta unión hace que la membrana neuronal disminuya de manera importante el umbral de excitación, de forma que mínimos estímulos producen grandes descargas en las neuronas del asta posterior. En este proceso interviene también el óxido nítrico y prostaglandinas sintetizadas a este nivel. El control de estos dos fenómenos fisiológicos, sensibilización periférica y central, son el objetivo para lograr un adecuado control del dolor postoperatorio.⁴
- Consideraciones clínicas: El sitio de la cirugía tiene un efecto intenso sobre el grado de dolor postoperatorio que un paciente puede sufrir. Las cirugías de tórax y abdomen superior son más dolorosas que las cirugías de abdomen inferior, que, a su vez, son más dolorosas que las cirugías periféricas en las extremidades. Sin embargo, cualquier operación que implique una cavidad del cuerpo, las grandes superficies articulares o de tejidos profundos deben ser consideradas como dolorosas. En particular, las cirugías en el tórax o el abdomen superior pueden producir cambios generalizados en la función pulmonar, un aumento en el tono muscular abdominal y una disminución asociada en la función diafragmática. El resultado será una incapacidad para la tos y la eliminación de las secreciones que pueden conducir a una atelectasia pulmonar (colapso del tejido pulmonar) y la neumonía. El dolor provoca un aumento en la respuesta simpática del cuerpo, con los consiguientes aumentos en la frecuencia cardíaca, el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno. El dolor prolongado puede reducir la actividad física y llevar a la estasis venosa y a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Además, puede haber efectos generalizados sobre la motilidad intestinal y



del tracto urinario, que puede provocar, a su vez, íleo postoperatorio, náuseas, vómitos y retención urinaria. La elección de las técnicas para aliviar el dolor puede estar influenciada por el sitio de la cirugía. Del mismo modo, también puede estar influenciada por la disponibilidad de medicamentos y la familiaridad con los diferentes métodos de analgesia.⁶

- 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:⁷

INTERVENCIÓN	DIAS	INTERVENCIÓN	DIAS
TORACOTOMÍA	4 (3-7)	NEFRECTOMÍA	5(3-7)
GASTRECTOMÍA	4 (3-7)	CADERA, RODILLA	3(2-6)
COLECISTECTOMÍA	3 (2-6)	VEJIGA, PROSTATA	2 (1-4)
APENDICECTOMÍA	1 (0-3)	ANORRECTAL	2 (1-5)
HISTERECTOMÍA	2 (1-4)	MASTECTOMÍA	1 (1-3)

- Existe una gran variedad de opciones analgésicas disponibles para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, que incluyen los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como metamizol, diclofenaco e ibuprofeno. 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), como del tracto gastrointestinal superior (especialmente en pacientes estresados por la intervención quirúrgica, ancianos, débiles o deshidratados).
- Los opiáceos proporcionan rápida y potente analgesia cuando son administrados por vía parenteral. Los opiáceos IV más usados para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a severo son: morfina y fentanilo. Meperidina no es recomendado para el alivio del dolor postoperatorio porque disminuye el umbral convulsivo, tiene un efecto disfórico, y no es tan eficaz como otros medicamentos disponibles.⁸
- El control adecuado del dolor agudo postoperatorio debe ser adaptada a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta la edad del paciente, su condición médica y física, el nivel de miedo-ansiedad, las preferencias personales, el tipo de procedimiento quirúrgico y la respuesta.⁸

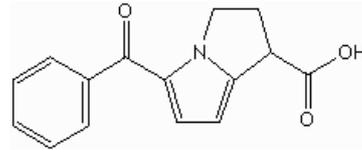
⁶ De Nicola A. et al. The Management of pain alter surgery. The role of tramadol. Dept of Anaesthesiology an Pain Managemnt, University of L'Aquila. 1999

⁷ Informe técnico N° 39-2005. Ketorolaco 60mg inyectable .Digemid -Minsa

⁸ Bhavani-Shankar Kodall. Et al. Management of operative pain. UpToDate Last literature review version 18.1 Enero 2010

1.3 FARMACOLOGÍA

Nombre: ketorolaco⁹
ATC: M01AB15 / S01BC05
Fórmula química: C₁₅-H₁₃-N-O₃
Peso Molecular: 255.279
Categoría terapéutica: Anti-inflamatorio



Propiedades farmacodinámicas.^{10, 11}

Ketorolaco impide la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la vía de la ciclooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico y es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria (Roe et al, 1981; Bruno et al, 1981; Mrosczak et al, 1987a; Rooks et al, 1985). Ketorolaco es una mezcla racémica de los enantiómeros (-) S y (+) R, siendo la forma S la que posee actividad analgésica (Brock & Jamali, 1992).^{10,10}

Propiedades farmacocinéticas.^{10,11}

El ketorolaco se absorbe rápida y completamente por vía oral y parenteral. Tras la administración oral de una dosis de 10 mg (no en ayunas), la concentración plasmática máxima (0.7-1,1ug/ml) aparece en una media de 44 minutos. Tras la administración intramuscular aparece, en la primera media hora su efecto analgésico, alcanza su grado máximo a la 1-2 horas y se mantiene durante 4-6 horas. La máxima concentración plasmática (2.2-3.ug/ml) tras su administración intramuscular aparece a los 50 minutos después de una dosificación única de 30 mg y a los 5.4 minutos después de su administración intravenosa (2,4ug/ml). La vida media del ketorolaco es de aproximadamente 5 horas en adultos y de 7 horas en el anciano. La influencia de la edad y la función hepática y renal sobre el aclaramiento y la vida media puede observarse en la siguiente tabla que recoge valores medios de dichos parámetros, estimados tras dosis únicas intramusculares de 30 mg:

	Aclaramiento total (l/hKg)	Vida media (horas)
Voluntarios sanos	0.023	5.3
Pacientes con insuficiencia hepática	0.029	5.4
Pacientes con insuficiencia renal	0.016	9.6
Pacientes sometidos a diálisis	0.016	13.6
Pacientes ancianos (edad media 72 años)	0.019	7.0

La farmacocinética del ketorolaco en el hombre tras dosis únicas o múltiples es lineal, alcanzándose niveles estacionarios tras su administración 4 veces al día. El ketorolaco atraviesa la placenta aproximadamente hasta un 10% y ha sido detectado en la leche materna en bajas concentraciones. El ketorolaco se une en más de 99% a las proteínas plasmáticas y se elimina fundamentalmente en la orina (91.4%) y el resto en heces.

⁹ KETOROLAC Index Nominum – Titles & Synonyms. MICROMEDEX® Healthcare Series. Fecha de última revisión: 11 de Mayo 2010.

¹⁰ Toradol. Ficha técnica del producto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible smhem@aged.es.



- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)¹¹ Ketorolaco está aprobado para el tratamiento del dolor a corto plazo (máxima duración 5 días).
- El Formulario Nacional Británico (BNF) 59, actualizado a Mayo del 2010. Menciona que Ketorolaco está indicado en el manejo a corto plazo del dolor postoperatorio agudo de moderado a severo.¹²
- La dosificación en adultos y niños mayores de 16 años es:¹³
 - Vía Oral: 10 mg cada 4-6 horas según sea necesario; dosis máxima. 40 mg al día. Máxima duración del tratamiento 7 días.
 - Vía intravenosa: 30 mg IV como una dosis simple o 30 mg IV cada 6 horas, dosis máxima 120mg/día. La duración máxima de tratamiento no debe superar los 2 días. (ancianos y pacientes con un peso máximo < 50kg, 60mg/ día).
 - Vía Intramuscular: 60mg IM como una dosis simple o 30 mg IM cada 6 horas, dosis máxima 120mg/día. La duración máxima de tratamiento no debe superar los 2 días. (ancianos y pacientes con un peso máximo < 50kg, 60mg/ día).

En el caso de haberse administrado previamente, en el post-operatorio, ketorolaco inyectable y se pase a la vía oral, la duración total del tratamiento con ketorolaco no debe superar los 7 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. No está autorizado para su uso en niños menores de 16 años.

- El Ketorolaco no se encuentra considerada en la 16^a Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ¹³, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud ¹
- En el Perú, a Mayo 2010, el principio activo Ketorolaco 60mg/2ml inyectable, Ketorolaco 30mg/ml inyectable y Ketorolaco 10mg tableta cuentan con 20, 13 y 61 registros sanitarios vigentes respectivamente. ¹⁴

1.4 EFICACIA

- Ali A. et al. 2006. Realizaron un estudio clínico aleatorizado, doble ciego para comparar la calidad de la analgesia y efectos secundarios de tramadol y ketorolaco en pacientes sometidos a una prueba laparoscópica. Sesenta pacientes que acudieron para la prueba laparoscópica fueron aleatorizados por muestreo de conveniencia. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, A y B, el grupo A recibió tramadol y el grupo B ketorolaco ambos por vía intravenosa, antes de la inducción de la anestesia general. Los pacientes fueron evaluados en la unidad de cuidados postanestésicos para el dolor utilizando la escala analógica visual (VAS), la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios fue observado por el investigador que se mantuvo cegado al tratamiento dado. Si algún paciente tenía una puntuación del dolor > 5 se le administraba bolus de 10 mg de petidina. El estudio se siguió durante 6 horas después de la operación. El

¹¹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹² BNF 59 (2010) *British National Formulary*. 59th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

¹³ World Health Organization 2009. Who Essential Drug List N° 16. Medicamentos esenciales 16 th edición (Marzo 2009).

¹⁴ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado>. Accesado en Mayo 2010



estudio mostró que tramadol es mejor analgésico comparado con ketorolaco en pacientes sometidos a la técnica laparoscópica ginecológica.¹⁵

- Barilaro C. et al. 2001. Evaluaron la eficacia de tres analgésicos (tramadol, ketorolaco y morfina) para el control del dolor postoperatorio en cirugía cardíaca. Sesenta pacientes sometidos a cirugía cardíaca fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos, tratados con una terapia analgésica postoperatoria diferente: A) tramadol en perfusión continua, B) ketorolaco en infusión continua; C) tramadol, en bolos repetidos y D) morfina, en bolos repetidos. La eficacia analgésica de cada medicamento y el protocolo de administración fue evaluado por estabilidad hemodinámica, análisis de gases en sangre arterial, la escala visual analógica (EVA), concentración plasmática de epinefrina y norepinefrina. Los efectos adversos también fueron registrados. Sólo tramadol, en infusión continua i.v., logró el efecto analgésico necesario, reduciendo significativamente la valoración de EVA, al final de la administración del medicamento. Este tratamiento redujo los niveles plasmáticos de epinefrina en el primer día postoperatorio. El tramadol en perfusión continua (dosis de 12 mg / h) demostró ser efectivo para el control del dolor postoperatorio después de la cirugía cardíaca. La dosis propuesta representa un buen compromiso entre la eficacia analgésica y la interferencia con las funciones vitales de los pacientes operados.¹⁶
- Ollé Fortuny G. et al. 2000. Realizaron un ensayo clínico controlado, aleatorio y doble ciego para comparar la eficacia analgésica del tramadol frente al ketorolaco administrado por vía intravenosa y pauta de administración fija en las 24 horas después de la histerectomía abdominal. Se seleccionaron 76 mujeres intervenidas de histerectomía abdominal entre 35 a 65 años de edad y estado físico ASAI-II. Se formaron dos grupos de tratamiento: el grupo TRA (tramadol) recibió 100 mg y el grupo KET (ketorolaco) 30 mg, administrados cada 6 horas por vía IV. La eficacia de la analgesia se valoró mediante la escala visual análoga (EVA) y una escala de respuesta verbal (VRS). Se registraron también las necesidades de analgesia de rescate, abandonos antes de finalizar el estudio y efectos secundarios del tratamiento. La media de EVA durante el estudio fue de 3,6 para el grupo TRA y de 4,4 para el grupo KET, no siendo estas diferencias significativas ($p > 0,05$). Los valores de la escala VRS tampoco evidenciaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. En las primeras 12 h del postoperatorio, el grupo TRA mostró valores de EVA inferiores frente al grupo KET. Abandonaron el estudio antes de su finalización un total de 9 pacientes: 3 en el grupo TRA (2 por vómitos, uno por causa administrativa) y 6 en el grupo KET (4 por dolor no controlable, uno por intubación imposible y uno por causa administrativa). En el grupo TRA hubo un 38% de vómitos frente a un 8% en el grupo KET y no se detectaron complicaciones postoperatorias graves en ninguno de los grupos. Durante las primeras 12 h del postoperatorio, el tramadol a dosis 100 mg ha evidenciado mayor eficacia analgésica postoperatoria que 30 mg de ketorolaco. El único inconveniente de la administración intravenosa de tramadol ha sido la incidencia de vómitos postoperatorios.¹⁷
- Mais et al. 1999. En un estudio aleatorizado de 3 días, la eficacia analgésica y la tolerabilidad de ketorolaco y tramadol fueron comparados en 66 mujeres con dolor postoperatorio tras cirugía ginecológica. Los pacientes con dolor post-operatorio clasificado como fuerte o insoportable recibieron ketorolaco 30 mg por vía intramuscular (IM) según sea necesario hasta 3 veces al día o tramadol 100 mg por vía intramuscular

¹⁵ Ali A, Chohan U, Atiq F. Intravenous tramadol vs ketorolac in laparoscopic dye test. J Coll Physicians Surg Pak. 2006Jan;16(1):3-6

¹⁶ Barilaro C. et al. Control of postoperative pain in heart surgery. Comparison. Minerva anestesiol. 2001 Apr;67(4):171-9

¹⁷ Ketorolac versus tramadol: comparative study of analgesic efficacy in the postoperative pain in abdominal hysterectomy. Rev Esp Anestesiol Reanim 2000 Apr;47(4):162-7.



como sea necesario hasta 4 veces al día, durante 3 días. La intensidad del dolor y alivio del dolor se controlaron mediante una escala analógica visual y una escala de cuatro puntos, 30 minutos y 1, 2, 4 y 6 horas después de la primera inyección post-operatoria, y luego 30 minutos y 1 hora después de la primera dosis diaria en los días posteriores. La eficacia analgésica fue equivalente para ambos fármacos durante las primeras 6 horas, con 65,6% y 73,5% de los pacientes obteniendo el alivio del dolor satisfactorio dentro de la hora en los grupos de ketorolaco y tramadol, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos para el alivio del dolor en los días 2 y 3, en la frecuencia de dolor nocturno y la calidad de sueño, el número de inyecciones requeridas diariamente y la opinión general de la eficacia por investigadores y pacientes. Tres pacientes del grupo de ketorolaco y uno en el grupo de tramadol requirieron la interrupción del medicamento y analgésicos de rescate debido a la ineficacia. La tolerabilidad fue comparable; un paciente de cada grupo se retiró debido a un evento adverso.¹⁸

- McQuay et al, 1986. En un ensayo aleatorizado y doble ciego, Ketorolaco 10 mg y paracetamol 1 gramo proporcionaron similar alivio del dolor en 150 pacientes después de la cirugía ortopédica. La escala visual analógica y verbal se utilizaron para evaluar el alivio del dolor y la intensidad durante 6 horas después de la administración. Se compararon tres dosis orales de ketorolaco (5, 10, 20 mg) y 2 dosis de paracetamol oral (500 mg, 1 gramo) Todas las dosis de ketorolaco fueron superiores a 500 mg de paracetamol para aliviar el dolor. Sin embargo la dosis de 1 gramo de paracetamol resultó ser similar a las 3 dosis de ketorolaco, pero la dosis de 10 mg fue determinado como subjetivamente equivalente. Los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento con la excepción de una mayor sedación con ketorolaco 10 mg y 20 mg en comparación con paracetamol de 500 mg.¹⁹
- Alexander et al, 2002. Dosis preoperatoria intravenosa de ketorolaco trometamol (60mg) o diclofenaco sódico (75 mg) produjeron un ahorro de morfina en comparación con el grupo placebo control, medido por el uso de morfina de 24 horas de analgesia postoperatoria controlada por el paciente (PCA) entre 102 pacientes con reemplazo de cadera o de rodilla. El uso de la morfina total fue de 36,3 mg entre aquellos que recibieron diclofenaco; 47,2 mg entre los que recibieron ketorolaco, y 51,6 mg en los controles (p = 0,03). Náuseas y vómitos postoperatorios y prurito fue reportado con menos frecuencia entre los pacientes tratados con AINES, lo que refleja la exposición total menor a la morfina.²⁰
- Edwards JE. 2008. En una revisión sistemática evaluaron la eficacia analgésica y los efectos adversos de la dipirona en dosis única en ensayos aleatorios de personas con dolor postoperatorio de moderado a severo. Se compara la eficacia relativa de la dipirona con otros medicamentos evaluados de la misma forma. En ésta revisión se incluyeron 15 estudios; ocho usaron placebo y siete usaron un control activo (desketoprofeno oral 12.5 mg o 25 mg, ketorolaco 10 mg, petidina IM 100 mg o ketorolaco 30 mg, tramadol IV 100 mg o suprofenol rectal 300 mg). En cinco ensayos (288 pacientes) la tasa de respuesta media (proporción de pacientes que obtuvo al menos 50% de alivio del dolor) con una dosis única de dipirona oral 500 mg fue 73% (rango 54% a 87%) y con placebo fue 32% (19% a 41%) en el dolor postquirúrgico

¹⁸ Mais V, Peiretti R, Melis GB, et al: Intramuscular tramadol in gynaecological postoperative pain : multicentre controlled clinical trial against **ketorolac**. It J Gynaecol Obstet 1997; 4:33-39.

¹⁹McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, et al: **Ketorolac** and acetaminophen for orthopedic postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1986; 39:89-93.

²⁰ Alexander R, El-Moalem HE, & Gan TJ: Comparison of the morphine-sparing effects of diclofenac sodium and **ketorolac** tromethamine after major orthopedic surgery. J Clin Anesth 2002; 14(3):187-192.



moderado a intenso durante 4 a 6 horas. En dos estudios (113 pacientes) la tasa de respuesta con la dipirona por vía oral en dosis de 1g fue 69% (61% y 77%) y con placebo fue 20% (11% y 25%). En un estudio (70 pacientes) la tasa de respuesta con dipirona intramuscular 2 g fue 74% y con placebo fue 46%. No se pudo realizar ningún análisis sobre los efectos adversos. Las tasas de respuesta en los ensayos con controles activos fueron similares a los informados en los ensayos controlados con placebo. Dipirona en dosis única es efectiva en los adultos con dolor postoperatorio moderado o intenso y se encontró que una dosis de 500 mg de dipirona por vía oral es de eficacia similar a ibuprofeno 400 mg. Los efectos adversos fueron mal informados, pero los más frecuentes fueron somnolencia, malestar gástrico y náuseas.²¹

- Los fármacos con efectividad demostrada en analgesia postoperatoria (POP) son los opioides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), el paracetamol y otros coadyuvantes como la ketamina, entre otros. Los opioides son los fármacos más efectivos para el control del dolor POP moderado a severo en los primeros tres días postquirúrgicos, excluyendo solo aquellos casos donde se apliquen bloqueos o analgesia regional (*Task Force American Society of Anesthesiology, ASA, 2004*). La terapia intravenosa debe emplearse al menos en los tres primeros días luego de cirugía mayor, especialmente para la administración de los opioides, los cuales con frecuencia deben titularse y tienen un tiempo de respuesta más rápido por esta vía comparándolo con cualquier otro fármaco. Cuando no es posible la vía oral, el uso de AINES debe realizarse por vía intravenosa. El diclofenaco y el metamizol son los AINES más costo-efectivos. Paracetamol es el adyuvante más seguro y con eficacia comprobada, por lo tanto deben emplearse en la mayoría de los pacientes postoperatorios, tan pronto toleren la vía oral. La tabla muestra las recomendaciones sugeridas en el protocolo.²²

Tratamiento médico (Elegir siempre entre opción 1 ó 2 para cada tipo de analgésico propuesto)	RECUPERACIÓN: ANESTESIÓLOGO 1 ANALGESIA DE RESCATE <ul style="list-style-type: none"> • Opción Opiode 1: Morfina 0.05 mg/Kg cada 10 minutos hasta disminuir dolor ó • Opción Opiode 2: Tramadol 2mg/Kg si persiste dolor severo rotar a morfina IV 2 ANALGESIA ADYUVANTE: <ul style="list-style-type: none"> • Opcion AINE 1 Diclofenac 75 mg IV diluido en 100 ml de SSN 0.9% ó • Opción AINE 2 Dipirona 1 g IV diluido en 100 ml de SSN 0.9% 	POSTOPERATORIO 1 A 3 DIAS MEDICO CIRUJANO 1 ANALGESIA POR HORARIO <ul style="list-style-type: none"> • Opción Opiode 1: Tramadol 1-2mg/Kg c 6/h mas rescates con Tramadol 1mg/Kg entre dosis del horario, máximo 4 rescates en 24 h. ó • Opción Opiode 2: Morfina 0.05-0.1 mg/Kg cada 4-6 h mas rescates con Morfina 0.05mg cada hora 2 ANALGESIA ADYUVANTE: <ul style="list-style-type: none"> • Opcion AINE 1 Diclofenac 75 mg IV diluido en 100 ml de SSN 0.9% ó • Opción AINE 2 * Dipirona 1 g IV diluido en 100 ml de SSN 0.9% cada 6h 	PRECAUCIONES CONTRAINDICACIONES PARA AINES <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes úlcera 4% Epigastralgia. Coagulopatía. • Hipovolemia o Transfusión masiva. • Falla renal. • Falla cardíaca. • Infarto del Miocardio. • Alergia a AINES. FORMULACION PARA EFECTOS ADVERSOS DE LA ANALGESIA VÓMITO. <ul style="list-style-type: none"> • Rescates con metoclopramida 10 mg IV c/6h. • Pasar el Haloperidol a 2 mg IV cada 12 h. • Ranitidina 50 mg IV cada 8 horas.

²¹ Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Dipirona en dosis única para el dolor agudo postoperatorio (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

²² Cadavid AM. Y col. Manual de analgesia postoperatoria.básica. Poyecto educativo vía clínica para el control del dolor postoperatorio ganador de la beca de la Asociación Internacional para el Estudio del dolor (IASP 2007)



1.5 SEGURIDAD

- 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).
- Diversas acciones legislativas o regulatorias han sido tomadas respecto al uso de ketorolaco.²³

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	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 Zelandia	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 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	Communication 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

²³ DIGEMID – MINSA. Informe técnico N° 39-2005 Ketorolaco 60mg inyectable.



- Advertencia y precauciones. ^{9,10, 11 y 25}
 - Hemorragias, úlceras y perforaciones gastrointestinales: En los pacientes tratados con AINES, incluyendo el ketorolaco, puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, incluyendo irritación gastrointestinal, sangrado, ulceración y perforación. Estas alteraciones pueden presentarse en cualquier momento, incluso sin síntomas previos. La experiencia post-comercialización con ketorolaco administrado por vía parenteral y con otros AINES sugieren que puede existir un mayor riesgo de perforación, hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes ancianos o debilitados. La mayoría de los casos notificados de efectos gastrointestinales con desenlace mortal se han producido en este tipo de pacientes. Las evidencias epidemiológicas muestran que ketorolaco a las dosis recomendadas puede asociarse con un riesgo más elevado de toxicidad gastrointestinal grave, en comparación con dosis equivalentes de otros AINE, especialmente cuando se ha utilizado en indicaciones o durante periodos de tiempo prolongados distintos de los autorizados.
 - Efectos renales: Debido a que el ketorolaco y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón, los pacientes con una insuficiencia renal importante no deberían ser tratados con ketorolaco. En caso de administrarse a pacientes con insuficiencia renal, deberá reducirse la dosis y monitorizar la función renal ya que el aclaramiento del Ketorolaco disminuye en proporción a la reducción del aclaramiento de creatinina. En pacientes con valores de creatinina sérica que oscilan desde 1,9 a 5,0 mg/dl, el aclaramiento del ketorolaco se reduce a aproximadamente la mitad.
 - El tratamiento con ketorolaco puede producir retención hídrica y edema, por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o patología similar.
 - El ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría.
 - El tratamiento con ketorolaco puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, así como elevaciones significativas de la SGOT y SGPT. En caso de aparición de evidencia clínica o de manifestaciones sistémicas (eosinofilia, rash cutáneo, etc.) indicativas de disfunción hepática, deberá suspenderse el tratamiento.
- Los pacientes tratados con ketorolaco pueden presentar las siguientes reacciones adversas. ^{9,10,11 y 24}
 - Los efectos adversos observados más frecuentemente son de tipo gastrointestinal. Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos. Se han comunicado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn. Molestias abdominales, eructos, sensación de plenitud, esofagitis, pancreatitis y rectorragia.

²⁴ Ketorolac: Drug information. 2010 UpToDate. <http://www.uptodate.com>



- Esta considerado en la Categoría C por la FDA, en el 3º trimestre de embarazo considerado en la categoría D, 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.^{9,10, 11 y 25}
- Ketorolaco se excreta en leche materna en una proporción leche\plasma del 0,037. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento durante la misma. 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.^{9,10, 11 y 25}
- Todos los opiáceos comparten efectos secundarios comunes. Estos incluyen somnolencia, depresión respiratoria, hipotensión (más frecuente en pacientes con hipovolemia y después de la inyección rápida), retención urinaria, y vómitos debido a la estimulación directa de la zona de activación de los quimiorreceptores. La liberación de histamina a menudo sigue a la administración de morfina y puede producir enrojecimiento, taquicardia, hipotensión, prurito y broncoespasmo. El tránsito gastrointestinal disminuye con la administración prolongada, provocando estreñimiento e íleo en muchos pacientes, este efecto se considera que refleja la unión a los receptores de opiáceos locales en el intestino.⁸

1.6 COSTOS

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de analgésicos en dolor postoperatorio: se está considerando el coste tratamiento/día.²⁵
 - La dosificación de Ketorolaco IM es de 60 a 120 mg a un costo diario de S/0.47-0.94
 - La dosificación de ketorolaco IV es de 30 a 120mg a un costo diario de S/ 0.43-1.72
 - La dosificación promedio de Metamizol es de 3g con un costo diario de S/. 0.60 (metamizol 1gr).
 - La dosificación de tramadol es de 50mg a 250mg IV por día, con un costo diario entre S/0.60–S/ 3.00
 - La dosificación de diclofenaco sódico intramuscular promedio es de 75mg cada 8 horas, con un costo diario promedio de S/. 0.36
 - La dosificación de morfina sulfato oscila entre 10-20mg/día, con un costo diario entre S/ 3.26 – 3.44
- En el tratamiento del dolor postoperatorio moderado diclofenaco, metamizol, y tramadol son alternativas más costo-efectivas.

²⁵ Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del estado (SEACE), accesado en Mayo 2010 en <http://www.seace.gob.pe/>



2. CONCLUSIONES

- El dolor postoperatorio es generalmente un dolor de carácter agudo, que aparece fundamentalmente a consecuencia de la estimulación nociceptiva, resultante de la agresión quirúrgica. El control adecuado del dolor agudo postoperatorio debe ser adaptada a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta la edad del paciente, su condición médica y física, el nivel de miedo-ansiedad, las preferencias personales y el tipo de procedimiento quirúrgico.
- Ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedad analgésica y moderado efecto antiinflamatorio y antipirético. Impide la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la vía de la ciclooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico y es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Según la Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA) y el Formulario Nacional Británico (BNF 59), ketorolaco está indicado para el manejo del dolor postoperatorio por un período corto de tiempo.
- Los estudios comparativos muestran que las alternativas incluidas en el Petitorio tienen similar o mejor eficacia que ketorolaco, así como mejor perfil de seguridad. El tratamiento de elección en dolor postoperatorio de moderado a severo son los opioides, siendo la morfina el medicamento de elección, tramadol (opide débil) es mejor analgésico comparado con ketorolaco. Diclofenaco y metamizol son alternativas más costo-efectivas para el tratamiento de dolor postoperatorio de leve a moderado.
- ketorolaco a las dosis recomendadas puede asociarse con un riesgo más elevado de toxicidad gastrointestinal grave, en comparación con dosis equivalentes de otros AINE, Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos. Debido a la alta frecuencia y severidad de reportes de reacciones adversas (hemorragia postoperatoria, insuficiencia renal aguda y reacciones anafilácticas) incluso muerte, Francia y Alemania suspendieron la autorización de comercialización, en otros países incluyendo el nuestro se redujo las dosis recomendadas y la duración del tratamiento.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de Ketorolaco 60mg/2ml, Ketorolaco 30mg/ml y ketorolaco 10mg tabletas, autorizada por el comité farmacoterapéutico **no se encuentra justificada** debido a que existe en el PNUME otras alternativas más costo-efectivas.

Lima, 22 de Junio de 2010

SVL/JGM/jgm