

**INFORME TECNICO N° 09****ketorolaco 10mg tableta****1. ANÁLISIS:****1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD**

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Ácido acetilsalicílico Ergotamina tartrato Paracetamol
ATC/DCI: <sup>2</sup>	M01AB15 Acetic acid derivatives and related substances
DDD: <sup>2</sup>	M01AB15 ketorolac DDD Unit Adm.route 30 mg O
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio 2009
Condición clínica evaluada:	Cefalea. Migraña

**1.2 INTRODUCCIÓN****CEFALEA - MIGRAÑA**

- La cefalea es una molestia muy común y puede presentarse por diversas razones, por lo que su evaluación apropiada es difícil. Por lo general, las cefaleas crónicas se deben a migraña, tensión o depresión, pero pueden relacionarse con lesiones intracraneales, lesión cefálica, espondilosis cervical, enfermedad dental u ocular, disfunción de la articulación temporomandibular, sinusitis, hipertensión y una gran variedad de trastornos médicos generales.<sup>4</sup> Según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10° (CIE 10) cefalea es

<sup>1</sup> Ministerio de Salud. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

<sup>2</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2008. Fecha de última revisión: 8 julio 2009.

<sup>3</sup> OMS Organización Mundial de la Salud. Lista Modelo de Medicamentos esenciales. 15ª edición (marzo 2007)

<sup>4</sup> Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Diagnóstico clínico y tratamiento 2005. 40 Edición. Manual Moderno.

clasificada como síntoma o signo general (R51) mientras que migraña se cataloga como trastorno episódico y paroxístico (G43).<sup>5</sup>

- La migraña, segundo lugar como causa de cefalea, presenta prevalencia 15% de mujeres y 6% de varones. Generalmente es un episodio acompañado de algunos signos como hipersensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento; también se acompaña a veces de náuseas y/o vómitos. Se le considera un síndrome benigno y repetitivo de cefalea acompañado de otras manifestaciones de disfunción neurológica en combinaciones diversas. A menudo se le identifica por los factores que la desencadenan.<sup>6</sup>
- La sensibilidad que es característica de la migraña probablemente proviene de la disfunción de los sistemas de control monoaminérgicos sensitivos que se encuentran en el tronco encefálico y el tálamo. Los criterios para el diagnóstico de migraña incluyen: i) ataques repetidos de dolor de cabeza que duran 4 a 72 horas en personas con exploración física normal, que no tienen otra causa razonable de su dolor; ii) dos de los siguientes signos: dolor unilateral, dolor pulsátil, empeoramiento con el movimiento, intensidad moderada o severa; iii) uno de los siguientes: náuseas/vómitos y fotofobia/fonofobia.<sup>6</sup>
- Una vez corroborado el diagnóstico es importante evaluar la magnitud del ataque y la discapacidad en el paciente. La migraña suele ser tratada por diversas estrategias no farmacológicas. Muchos pacientes se benefician de la identificación y evitación de elementos específicos que desencadenan el dolor. El adecuado estilo de vida es útil e incluye una dieta sana, ejercicio regular, sueño reparador y regular, evitar el consumo excesivo de cafeína y alcohol y evitar cambios agudos en los niveles de estrés. Es poco probable que las medidas no farmacológicas eviten todos los ataques de migraña.<sup>6</sup>
- El elemento básico de la farmacoterapia es el empleo racional de uno o más de los fármacos eficaces contra la migraña. La selección del régimen óptimo en un paciente en particular depende de diversos factores, y de ellos el más importante es la gravedad de la crisis. Los ataques leves por lo común pueden ser superados con agentes orales, y su índice promedio de eficacia es de 50 a 70%. Los ataques intensos de migraña obligan a usar medidas parenterales.<sup>6</sup>

### 1..3 FARMACOLOGIA

Nombre: ketorolaco<sup>7</sup>

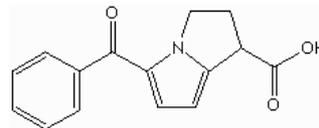
ATC: M01AB15

S01BC05

Fórmula química: C<sub>15</sub>-H<sub>13</sub>-N-O<sub>3</sub>

Peso Molecular: 255.279

Categoría terapéutica: Anti-inflamatorio



<sup>5</sup> OMS International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2007  
<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> Fecha de última revisión: 9 julio 2009.

<sup>6</sup> Fauci et al. **Harrison Medicina** > Parte 2. Síntomas principales y cuadro inicial de las enfermedades > Sección 1. Dolor > Capítulo 15. Cefalalgia. Harrison: Principios de Medicina Interna. 17ª ed. 2009

<sup>7</sup> KETOROLAC Index Nominum – Titles & Synonyms. MICROMEDEX® Healthcare Series. Fecha de última revisión: 8 de julio del 2009.



- El ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que presenta acción antipirética, antiinflamatoria y analgésica. Inhibe la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa, lo que a su vez lleva a la disminución de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La reducción en la formación y actividad de prostaglandinas es la responsable en parte de los efectos terapéuticos y adversos del ketorolaco. Probablemente la analgesia se produce vía periférica al bloquear el impulso del dolor produciendo disminución de la actividad de las prostaglandinas.<sup>8</sup>
- Ketorolaco presenta biodisponibilidad oral del 100%. Los alimentos con alto contenido de grasa retrasan la absorción digestiva. Se distribuye en el organismo unido a proteínas en el 99%. El metabolismo es hepático; a pH fisiológico el ketorolaco se disocia en su forma activa y se forman 2 metabolitos inactivos (glucorónido de ketorolaco y p-hidroxiketorolaco). La excreción es básicamente renal y en menor proporción (aproximadamente 5.9%) a través de las heces.<sup>9</sup>
- Según la Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA)<sup>9</sup> y el Formulario Nacional Británico (BNF 57)<sup>10</sup> el ketorolaco presenta indicación terapéutica para el manejo del dolor, por un periodo corto de tiempo. Se recomienda que el uso de ketorolaco, al margen de la vía de administración, no deba ser más de 5 días debido al riesgo de sangrado gastrointestinal y demás efectos adversos.<sup>8</sup>
- En julio del 2005, la FDA solicitó que todos los productores de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo al ketorolaco, incluyan una alerta de seguridad en el etiquetado de sus productos, señalando el riesgo potencial de eventos cardiovasculares así como el sangrado gastrointestinal, el cual podría poner en riesgo la vida de la persona.<sup>8</sup>

#### 1.4 EFICACIA Y SEGURIDAD

- Se realizó la búsqueda sistemática de información científica en las principales bases de datos disponibles (UpToDate, Clinical Evidence, Pubmed, Tripdatabase, Ovid, Cochrane Library, MICROMEDEX, Scielo, entre otras) relacionadas al tratamiento actual de migraña. Se jerarquizó la información de acuerdo a los niveles de evidencia para el posterior análisis crítico.
- La revisión actualizada sobre el manejo farmacológico de los ataques de migraña en adultos señala que el tratamiento sintomático varía desde el uso de AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) o acetaminofén hasta triptanos y derivados de ergotamina.<sup>11</sup> Los tratamientos sintomáticos son más efectivos cuando se usan tempranamente en el curso de la cefalea. La dosis única suele ser mejor que dosis pequeñas repetitivas. Gran parte de los agentes orales son inefectivos debido a su pobre absorción secundaria a la estasis gástrica producida por la migraña.<sup>12</sup>
- La Academia Americana de Neurología, la Academia Americana de Medicina Familiar, el Colegio Médico Americano y la Sociedad Americana de Medicina Interna formaron un

<sup>8</sup> KETOROLAC (SYSTEMIC) USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. MICROMEDEX® Healthcare Series.

<sup>9</sup> KETOROLAC DRUGDEX® Evaluations. MICROMEDEX® Healthcare Series Fecha de última revisión: 8 de julio del 2009.

<sup>10</sup> British National Formulary 57ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2009. <http://www.bnf.org/bnf/>

<sup>11</sup> Morillo L. Migraine headache in adults. BMJ Clin Evid 2004;05:1208. Search date: August 2003

<sup>12</sup> Bajwa Z & Sabahat A. Acute treatment of migraine in adults. Last literature review for version UpToDate 17.1: enero 1, 2009.



consorcio (US Headache Consortium) que evaluó el manejo óptimo de la migraña. Entre sus recomendaciones se encuentran: i) Educar a los pacientes sobre su enfermedad y hacerlos partícipes de sus tratamientos ii) usar agentes específicos (triptanos, ergotamina) en pacientes con migraña severa y/o aquellos que no responden a los AINEs; iii) Utilizar una vía no oral de administración en cuadros severos con náuseas o vómitos; y iv) Considerar tratamientos individualizados en pacientes que no responden a los tratamientos convencionales v) Considerar el uso de medicación profiláctica en pacientes con cefaleas frecuentes.<sup>12</sup>

- Algunos pacientes responden óptimamente con analgésicos de potencia leve (AINEs o acetaminofén). Los siguientes AINEs han demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados y aleatorizados para el tratamiento de migraña: ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco.<sup>11,13</sup> No se han realizado investigaciones comparando la eficacia relativa entre los AINEs. Si un AINE es inefectivo, debe tratarse con un medicamento de una familia diferente (triptanos o derivados de ergotamina). No se encuentra información sobre el uso de ketorolaco para esta condición.<sup>12</sup>
- Un pequeño porcentaje de pacientes no responde al tratamiento sintomático estándar para migraña y pueden necesitar analgésicos adicionales. En estos casos, se debe considerar a las benzodiacepinas, opiodes y barbitúricos como posibles alternativas. Estos medicamentos no deben utilizarse en forma crónica ya que producen dependencia así como cefalea de rebote y cefalea crónica diaria.<sup>12</sup>
- En relación a la seguridad, el riesgo de efectos adversos se incrementa con la duración del tratamiento así como con la dosis total diaria de ketorolaco. El efecto adverso más frecuente (incidencia aproximada de 4%) es el edema; con menor frecuencia (1 – 3%): hipertensión, púrpura, rash dérmico y estomatitis. Con incidencia menor al 1% se describe anemia, reacción anafiláctica, meningitis aséptica, broncoespasmo, sangrado de herida operatoria, visión borrosa, convulsiones, ictericia colestásica, edema de lengua, eosinofilia, dermatitis exfoliativa, fiebre, dolor en flancos, ulceración gastrointestinal con riesgo de perforación y/o sangrado, pérdida de la audición, alucinaciones, síndrome urémico-hemolítico, hepatitis, hiperactividad, hipotensión, incremento en la frecuencia de miccionar, edema laríngeo, leucopenia, urticaria, síncope, heces sanguinolentas,, depresión mental, nefritis, oliguria, pancreatitis aguda, psicosis, edema pulmonar, sangrado rectal, insuficiencia renal aguda, rinitis, síndrome Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinnitus, necrólisis epidérmica tóxica y sangrado nasal.<sup>8,9</sup>

## 2. CONCLUSIONES:

- La cefalea es una molestia común y puede presentarse por diversas razones, por lo que su evaluación apropiada es difícil. Gran parte de las cefaleas crónicas se deben a migraña. La migraña presenta prevalencia de 15% en mujeres y 6% en hombres. Se le considera un síndrome benigno y repetitivo de cefalea acompañado de manifestaciones de disfunción neurológica en combinaciones diversas.
- El manejo de la migraña abarca lo farmacológico y lo no farmacológico. El elemento básico de la farmacoterapia es el empleo racional de uno o más de los fármacos eficaces contra la migraña. La selección del régimen óptimo en un paciente en particular depende de diversos factores, y de ellos el más importante es la gravedad de la crisis.

<sup>13</sup> NHS Institute for Innovation and Improvement. CKS. Migraine Fecha de última revisión: 9 de julio de 2009



- El ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que presenta acción antipirética, antiinflamatoria y analgésica. Según la Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA) y el Formulario Nacional Británico (BNF 57), ketorolaco presenta indicación terapéutica para el manejo del dolor por un periodo corto de tiempo.
- En relación a eficacia, la revisión actualizada sobre el manejo farmacológico de los ataques de migraña en adultos señala que el tratamiento sintomático varía desde el uso de AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) o acetaminofén hasta triptanos y derivados de ergotamina. Dentro de los AINEs considerados para el manejo de migraña no se encuentra el ketorolaco.
- En relación a seguridad, la FDA solicitó que todos los productores de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo al ketorolaco, incluyan una alerta de seguridad (box warning) en el etiquetado de sus productos, señalando el riesgo potencial de eventos cardiovasculares así como el sangrado gastrointestinal, el cual podría poner en riesgo la vida de la persona.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de ketorolaco 10mg tableta **no se encuentra justificada** para el tratamiento de migraña.

Lima, 15 de Julio del 2009