

Ketorolaco

Miriam Zavaleta,*** Alejandra Rosete,*** Nayeli Jiménez Torres,*** Carmen Zavala-García****

Resumen

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica a nivel mundial, e incluso ha ido en aumento con respecto a la década pasada, se considera como el quinto signo vital. El inicio del tratamiento del dolor depende de la intensidad del mismo siguiendo la escalera del dolor propuesta por la Organización Mundial de la Salud, la cual servirá como guía. A nivel mundial más de 30 millones de personas toman antiinflamatorios no esteroideos (AINES) diariamente, 40% de ellos son mayores de 60 años. Específicamente el ketorolaco, fue introducido al mercado hace una década. Su uso se incrementó rápidamente, por lo que también lo hicieron sus efectos adversos gastrointestinales, renales y hematológicos. La siguiente revisión tiene como objetivo informar acerca del uso del ketorolaco, su farmacocinética, farmacodinamia, dosis e indicaciones, así como sus efectos adversos.

Palabras clave: Ketorolaco, antiinflamatorios no esteroideos, efectos adversos.

Introducción

Para establecer propuestas de mejora, se inició un estudio de revisión sistematizada de expedientes clínicos en la Fundación Clínica Médica Sur. Éstos fueron seleccionados de manera aleatoria. En los primeros meses de análisis (enero-febrero 2007) mostraron entre otros, los siguientes datos: de 131 expedientes revisados, en el 85% de los casos se utilizaron analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos por más de una dosis, 19% de ellos involucraron el empleo de ketorolaco ($n = 23$), que sigue siendo el analgésico más frecuentemente utilizado en la práctica local. Se evaluó la presencia de errores de medicación y de acuerdo a la clasificación de NCCMERC encontramos que en 14 casos el ketorolaco se prescribió por arriba del rango terapéu-

Abstract

Pain is considered as the fifth vital sign and is the first cause of medical consultation worldwide. The initial treatment depends of its intensity and should follow the guidelines proposed by the World Health Organization. About 30 million people in the world have used non-steroidal anti-inflammatory drugs, 40% of which are in the seventh decade of life. Ketorolac, was introduced in the market about a decade ago. As its indications began to increase rapidly, so did the adverse gastrointestinal, renal and hematologic reactions. In this article we review the information regarding ketorolac including pharmacokinetics, pharmacodynamics, indications, dosing and adverse effects.

Key words: Ketorolac, non-steroidal anti-inflammatories, adverse effects.

tico recomendado para 24 horas, en 9 casos se administró con uno a tres AINES adicionales y en 7 casos no se monitorearon las interacciones fármaco-fármaco detectadas con otros AINES y hubo un caso con mayor riesgo potencial por la interacción con ácido valproico. Evaluamos las consecuencias de los errores detectados con impacto al paciente y en 2/131 casos, se asociaron a sobredosis y a alergia ya conocida. Las causas relacionadas a los errores descritos fueron clasificadas como errores humanos.¹ Los datos descritos nos motivaron a presentar este artículo de revisión.

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica a nivel mundial, e incluso ha ido en aumento con respecto a la década pasada, se considera como el quinto signo vital.² En la última década se ha incluido en nuestra farmacopea un número elevado de analgésicos para el control del dolor. A pesar de esto, 76% de los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico electivo abdominal u ortopédico refiere dolor moderado en el posoperatorio y se reporta que la incidencia de dolor severo en el posoperatorio es de 5 a 11%. Con esto podemos darnos cuenta de la necesidad de contar con una metodología precisa que permita al personal de salud un mejor manejo del dolor. El inicio del tratamiento depende de la intensidad del mismo, siguiendo la esca-

* CIF-BIOTEC.

** Unidad de Farmacovigilancia.

*** Residente de 1er año de Medicina Interna.

**** Departamento de Medicina Interna.

Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

lera del dolor propuesta por la Organización Mundial de la Salud, la cual servirá como guía.³ A nivel mundial más de 30 millones de personas toman antiinflamatorios no esteroideos (AINES) diariamente, 40% de ellos son mayores de 60 años. En el Reino Unido los AINES representan el 5% de todos los medicamentos recetados y son responsables del 25% de las reacciones adversas a medicamentos; un estimado de 3,000-4,000 muertes anuales corresponde a efectos adversos relacionados con AINES. Se calcula que en España, 5 millones de personas consumen anualmente al menos un antiinflamatorio no esteroideo, de los cuales 30-40% son personas mayores de 65 años. Por lo que los AINES son los fármacos más usados a nivel mundial.⁴ Específicamente el ketorolaco, fue introducido al mercado hace una década. Su uso se incrementó rápidamente, por lo que también lo hicieron sus efectos adversos gastrointestinales, renales y hematológicos. Debido a que no había un consenso en relación a dosis e indicaciones específicas, se retiró por algún tiempo de algunos países de Europa y EUA.⁵ En Nueva Zelanda en enero de 1994, se hizo un consenso en relación a la dosis e indicaciones específicas del ketorolaco, con lo cual volvió al mercado. La formulación del ketorolaco en tabletas de 10 mg se aprobó en mayo de 1997 en los EUA por la Food and Drug Administration (FDA). El ketorolaco en su presentación parenteral se aprobó por la FDA en 1999 y la presentación oftálmica fue aprobada en el 2000.⁶

Farmacología del ketorolaco

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de la subclasiificación de arilpropiónicos.⁷ A este grupo pertenecen otros AINES ampliamente utilizados como el naproxen, el ibuprofeno, el ketoprofeno.^{7,8} El ketorolaco comparte

las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo. 1) Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción, 2) grupo fenilo y 3) estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxygenasa (COX), complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINES⁸ (Figura 1).

La ciclooxygenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquídónico. Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: la COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria. Por otro lado COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclinas y tromboxanos responsables de la regulación vasoconstricción/vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación. El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados)^{7,9,10} como la producción de PG "protectoras" provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco^{7,11} (Figura 2).

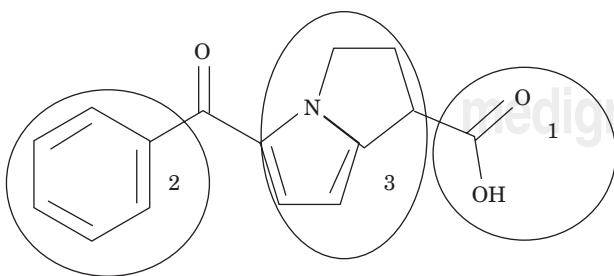
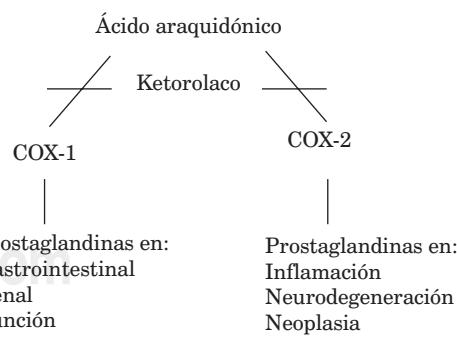


Figura 1. Fórmula estructural del ketorolaco.



Adaptada de Khan KNM y cols.

Figura 2. Inhibición de síntesis de prostaglandinas por ketorolaco.

La farmacocinética de los medicamentos marca la pauta en las recomendaciones para su uso adecuado, para ello se consideran parámetros como la absorción, concentración máxima, distribución, metabolismo y excreción. En el caso del ketorolaco el inicio de la analgesia se observa 30 minutos después de la administración, cualquiera que sea la presentación utilizada; alcanzando su pico máximo alrededor de la primera y segunda hora en uso intravenoso e intramuscular y 3 horas después de la administración oral, ya sea en tabletas o cápsulas. Cuando se combina con una comida abundante en grasas, la absorción oral se puede retrasar, reflejándose en un control inadecuado del dolor, por lo que se recomienda al paciente evitar consumir alimentos de esta naturaleza al mismo tiempo de la administración oral del medicamento.

En cuanto a su distribución, ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en un 99%, sin embargo esta unión es débil, por lo que el uso concomitante de cualquier otro AINE puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales. Una vez que el ketorolaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, el fármaco se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%). En los pacientes con hepatopatías la vida media del fármaco se incrementa, por lo que es necesario ajuste de la pauta de dosificación. La eliminación de ketorolaco es renal, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%). El hecho de que en su mayoría el fármaco se excrete sin cambio y los posibles efectos adversos a nivel renal, sustentan la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y geriátricos, además de estar contraindicado para aquellos que padecen insuficiencia renal moderada o severa, con depuración menor de 30 mL/min.⁷

Indicaciones, vías de administración, dosis, interacciones, efectos adversos y contraindicaciones

En general con los AINES es importante tener en cuenta que en cuanto se llega a la dosis indicada para lograr el efecto analgésico, al aumentar la dosis aumentan también los efectos adversos sin lograr una mejor analgesia. No producen dependencia psicológica o física, por lo que no hay datos de supresión posterior a la suspensión. También son antipiréticos. Los AINES son efectivos sólo en el caso de dolor leve o moderado¹² (*Tabla I*).

Dosis máximas:

- Adultos > 50 kg: 120 mg/d/IV, IM ó 40 mg/día no más de 5 días.
- Adultos < 50 kg y/o con depuración de creatinina < 30 mL/min: 60 mg/d/IV, IM o 40 mg/d/VO no más de 5 días.
- > 65 años: 60 mg/d/IV, IM o 40 mg/d no más de 5 días.
- Niños y adolescentes: No hay dosis máximas especificadas.

En pacientes con hepatopatía: No se ha determinado la dosis de ajuste.

En pacientes con insuficiencia renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL/min no se requiere ajuste
- Depuración de creatinina < 30 mL/min la dosis debe reducirse al 50%

Tabla I.

Dosis	< 65 ^a > 50 kg	< 50 kg > 65 ^a	2 ^a –16 ^a	Observaciones
IM/IV DU	60 mg IM ó 30 mg IV	30 mg IM ó 15 mg IV	1 mg/kg IM * ó 0.5 mg/kg IV	* Máximo 30 mg IM y 15 mg IV
IM/IV Dosis múltiples	30 mg c/6 h	15 mg c/6 h	No se ha demostrado seguridad y efectividad	El tratamiento no debe exceder 5 días
VO	20 mg iniciales y posteriormente 10 mg c/4 a 6 h*	10 mg iniciales y posteriormente 10 mg c/4 a 6 h*	No se ha demostrado seguridad y efectividad	Siempre continuación de terapia IM o IV * Máximo 40 mg por día No exceder 5 días

IM: Intramuscular, IV: Intravenoso, DU: Dosis única, VO: Vía oral.

Las indicaciones aprobadas por la FDA para el uso del ketorolaco son: artralgia, mialgia, dolor ocular, fotofobia, sensación de quemazón secundarios a cirugía ocular, prurito secundario a conjuntivitis alérgica.

Las siguientes no están aprobadas por la FDA: dolor óseo, dolor dental, cefalea aguda severa incluyendo migraña.¹³ De todos los AINES, el ketorolaco ha sido el más estudiado para las cefaleas por migraña. Se ha comparado con múltiples fármacos incluyendo sumatriptán. Su eficacia en promedio en los estudios ha sido entre el 55-85%, sin embargo otros fármacos deben ser considerados como tratamiento, previo al ketorolaco.¹⁴

• *Observaciones sobre las vías de administración.*

- Oral: La comida puede disminuir el pico máximo de concentración. El acortar los intervalos entre cada dosis puede aumentar la frecuencia y severidad de las reacciones adversas.
- Parenteral: No deben administrarse ketorolaco y agonistas opioides en la misma jeringa, ya que el ketorolaco puede precipitarse. No se recomienda su uso en niños menores de 2 años y su seguridad y eficacia no han sido establecidas en menores de 18 años.
- Inyección intravenosa: El bolo no debe ser administrado en un tiempo menor a 15 segundos.

Epidural o intratecal: *Contraindicada* por su contenido al alcohol.¹³

• *Efectos adversos*

Gastrointestinales

El daño puede producirse al menos por dos mecanismos. La inhibición de la COX-1 en las células epiteliales gástricas disminuye las prostaglandinas citoprotectoras, especialmente PGI2 y PGE2, éstas inhiben la secreción de ácido y mejoran el flujo sanguíneo de la mucosa, así como se encargan de promover la secreción de moco. El otro mecanismo de daño es por irritación local directa.¹² Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal (13%), dispepsia (12%), náusea y/o vómito (12%) y diarrea (7%), constipación, estomatitis y flatulencia (1-3%). Gastritis y rectorragia, así como anorexia y polifagia en menos del 1%. Reacciones severas como úlcera péptica, hemorragia y perforación ocurren en el 0.4 al 4.6% en los pacientes sin historia previa y en los

pacientes con historia de úlcera péptica o sangrado en el 2.1 al 15.4%. Los eventos fatales se ven en pacientes ancianos, pacientes con otras comorbilidades en mal estado de salud, dosis altas y tratamientos prolongados. Se han presentado también casos raros de esofagitis. Las complicaciones severas a este nivel son más raras aún (ulceración, estenosis, sangrado y perforación). Lo anterior se relaciona cuando el medicamento se toma por la noche y sin agua. Se ha reportado sin relación causal establecida pancreatitis aguda.

Hematológicas

Disfunción plaquetaria y púrpura en el 1-3%, eosinofilia < 1% y anemia < 1%. Se han reportado sangrado posoperatorio y epistaxis. Hay reportes de administración intraocular y hemorragia secundaria en los casos de cirugía.

Neurológicas

La cefalea es la más común en el 17% seguida de visión borrosa 6% y mareo 7%. Los siguientes se presentan en menos del 1% de los casos: temblor, euforia, insomnio, nerviosismo, hiperquinesia, dificultad para concentrarse, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, estupor, depresión y parestesias. También se han reportado psicosis, crisis convulsivas (sin relación causal establecida) y meningitis aséptica.

Renales

Puede causar insuficiencia y síndrome nefrótico. También edema 4%, hipertensión 1-3%, proteinuria, poliuria u oliguria y hematuria < 1%. Se han reportado aunque sin relación causal establecida, insuficiencia renal aguda, hiponatremia, hiperkalemia, síndrome urémico-hemolítico y nefritis intersticial.¹³ En un estudio realizado por la Universidad de Michigan en las terapias intensivas pediátricas y de adultos sobre falla renal asociada a fármacos se describieron los principales medicamentos asociados a lo anterior, en la *tabla II* exponemos por orden de frecuencia de indicación, los 5 principales e incluimos al ketorolaco.

Los pacientes en riesgo generalmente son aquéllos con falla renal preexistente o enfermedad cardiovascular o hepática grave y compromiso del flujo sanguíneo renal. La falla puede aparecer incluso posterior a dosis iniciales y generalmente es reversible al suspender el medicamento.¹⁵

Tabla II.

Adultos	# veces indicado	Daño	Niños	# veces indicado	Daño
Acetaminofen	2,751	NI	Aspirina	1,935	NI, HD, SN
Furosemide	2,085	NI	Acetaminofen	1,083	NI
Aspirina	1,935	NI, HD, NS	Gentamicina	981	NI, NTA
Vancomicina	1,890	NI	Furosemide	960	NI
Piperacilina-tazobactam	1,258	NI	Ampicilina	823	NI
Ketorolaco	181	NI, HD, SN, NP, NM	Ketorolaco	181	NI, HD, SN, NP, NM

NI nefritis intersticial, HD hemodinámica, NS síndrome nefrótico, NP necrosis papilar, NM necrosis medular, NTA necrosis tubular aguda.

Hepáticas

Hay elevación de las enzimas hasta en el 15% de los casos. Se han reportado sin relación causal establecida hepatitis, colestasis, ictericia y falla hepática.

Oculares

El efecto adverso más frecuente de la administración por esta vía es dolor ocular transitorio (20-40%). El resto ocurre entre el 1 al 10%: irritación ocular, reacciones alérgicas, infección ocular superficial, queratitis superficial, inflamación, edema corneal e iritis. Otras reacciones adversas raras: alteración en la agudeza visual, infiltrados corneales, úlcera corneal, xerofthalmia y retraso en la cicatrización.

Dermatológicas

Diaforesis, rash y prurito en 1-3%. Urticaria < 1%. En el programa de seguimiento posmarketing se han reportado rash maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, dermatitis exfoliativa y shock anafiláctico. Las reacciones adversas son más comunes en los pacientes con asma.

Vías aéreas

Disnea, tos y edema pulmonar < 1%. Tinnitus, alteraciones en la audición 1%.

Cardiovasculares

Aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios, infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y en pacientes con riesgo o enfermedad cardiovascular preexistente. Los siguien-

tes ocurren en < 1%: arritmia, bradicardia, dolor torácico, flush, hipotensión, vasculitis aquí también está incluido el infarto agudo al miocardio.

• Contraindicaciones

El ketorolaco puede exacerbar la hipertensión (aproximadamente 5 mmHg) e insuficiencia cardiaca congestiva y puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos como infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral. El riesgo aumenta de manera directa con la duración del tratamiento.

El ketorolaco está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a salicilatos u otros AINES, se ha demostrado reacción cruzada en el 5% de los casos.

El ketorolaco puede causar gastritis y úlcera en cualquier momento de su administración, por lo que está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad ácido-péptica, colitis ulcerativa, sangrado de tubo digestivo o perforación. El uso por más de 5 días aumenta el riesgo.

Debe ser usado con precaución en los pacientes con hepatopatía, ya que puede ocurrir daño hepático severo. Debe descontinuarse si hay elevación en los parámetros de las pruebas de función hepática y/o ictericia. Hay además mayor riesgo en estos pacientes, de toxicidad por ketorolaco, ya que la hipoalbuminemia aumenta la concentración de la droga activa en la sangre.

Debe ser usado con precaución en pacientes con falla renal, ya que sus metabolitos son excretados por esta vía. No debe ser usado por lo mismo, en pacientes deshidratados. El ketorolaco disminuye la producción de prostaglandinas (dosis dependiente) lo que ocasiona disminución en el flujo sanguíneo renal.

Está contraindicado como analgésico profiláctico previo a cirugía mayor, durante la cirugía o durante el

trabajo de parto, ya que puede afectar la circulación fetal y/o las contracciones uterinas. Su uso perioperatorio se ha asociado con hematomas en el posoperatorio. El uso en el posoperatorio no se recomienda en los casos en los que la hemostasia fue difícil.

El ketorolaco debe usarse cautelosamente en pacientes con enfermedades hematológicas preexistentes o trombocitopenia y está contraindicado en aquellos pacientes con enfermedades o diátesis hemorrágicas, riesgo alto de sangrado o cuando hay sospecha de hemorragia intracraneana. Puede agravar los casos de anemia y esto puede ser resultado de retención de líquidos, sangrado o por efecto no descrito del todo sobre la eritropoyesis; por lo que no se recomienda su uso en aquellos pacientes con hemoglobina menor a 10 g/dL.

Las presentaciones del ketorolaco pueden contener lactosa, por lo que su uso en pacientes con intolerancia debe ser evaluado para cada caso.

• Embarazo y lactancia

El ketorolaco está clasificado por la FDA como medicamento de categoría C en el embarazo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se clasifica como categoría D para su uso en el tercer trimestre por su inhibición de la prostaglandin sintetasa, lo que puede ocasionar el cierre *in utero* del ductus arteriosus. Se distribuye a la leche materna, por lo que su uso durante la lactancia está contraindicado por los efectos adversos potenciales al producto derivados de la inhibición de las prostaglandinas.¹³ En el caso de la analgesia posparto, el uso de AINES debe evitarse en las mujeres con disfunción plaquetaria preexistente o trombocitopenia, desórdenes hemorragípicos, úlcera péptica, falla renal o en caso de que la persistencia del ductus arteriosus sea crucial en la sobrevida del producto. El ketorolaco a dosis de 40 mg diarios tiene un radio de concentración leche materna/plasma de 0.015-0.035. La exposición de la droga al neonato puede disminuirse si la madre toma el medicamento posterior a la hora de lactar o lo toma al momento de una siesta prolongada del neonato.¹⁶

• Interacciones

Los efectos adversos gastrointestinales aumentan con el uso concomitante de otros AINES, incluyendo inhibidores de COX-2, así como con el uso concomitante de anticoagulantes orales, alcohol, tabaco, inhibi-

dores selectivos de recaptura de serotonina y corticosteroides. Todo paciente en tratamiento con ketorolaco y otros inhibidores de la función plaquetaria, anticoagulantes o trombolíticos, deben ser monitorizados por el riesgo de sangrado de tubo digestivo.

En el caso de los corticosteroides locales, el uso conjunto de ambos puede retrasar la cicatrización de heridas y en el uso concomitante de presentaciones oftálmicas, se considera un factor de riesgo para erosiones corneales.

La interacción de ketorolaco con ofloxacina, norfloxacina o levofloxacina puede aumentar el riesgo de crisis convulsivas por estimulación en el sistema nervioso central (SNC). No se conoce el mecanismo exacto pero también pueden presentarse casos esporádicos de crisis convulsivas con el uso concomitante de fenitoína y/o carbamazepina y ketorolaco.

Cidofovir + ketorolaco aumentan la nefrotoxicidad, por lo que el ketorolaco debe ser suspendido 7 días previos a iniciar el tratamiento. El uso de concomitante con adefovir también aumenta la posibilidad de nefrotoxicidad. Las concentraciones séricas de entecavir pueden aumentar con el uso de ketorolaco.

El ketorolaco interfiere con la excreción del litio, por lo que el uso conjunto de ambos, eleva los niveles séricos del litio. También interfiere con la depuración de metotrexate, por lo que el uso conjunto prolonga la concentración sérica del mismo y en los casos de pacientes con dosis altas de metotrexate hay casos reportados de muerte por toxicidad hematológica y gastrointestinal. Hay así también cambios en la eliminación de ciclosporina y potasio, por lo que hay que monitorizar sus concentraciones séricas cuando son usados junto con ketorolaco.

En el caso de la medicina alternativa, los siguientes tienen efectos clínicos significativos sobre la agregación plaquetaria: ajo, allium sativum, jengibre, zingiber officinale y Ginkobiloba, por lo que el uso con ketorolaco puede aumentar el riesgo de sangrado de tubo digestivo.

Alendronato + ketorolaco potencia los efectos adversos gastrointestinales del primero.

El efecto hipertensor de los AINES es más significativo cuando se usa en pacientes que reciben antihipertensivos, atenúa el efecto de diuréticos, beta-bloqueadores, IECA, vasodilatadores, alfaagonistas centrales, bloqueadores alfa 1 periféricos y bloqueadores de angiotensina II.

El uso de ketorolaco y otros medicamentos conocidos por su efecto nefrotóxico debe ser cauteloso (ami-

noglucósidos, anfotericina B, cisplatino, ganciclovir, tacrolimus, tenofovir, foscarnet, vancomicina).

El uso de ketorolaco y progestinas y etinilestradiol pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio.¹³

Conclusiones

Dados los hallazgos sobre uso y el abuso del ketorolaco en nuestro hospital, esperamos que con los datos contenidos en este artículo de revisión se haga un verdadero uso racional y con conocimiento de causa. Esperamos también que éste sea el primero de muchos otros concernientes a la farmacovigilancia.

Referencias

1. Rosete A, Albaran J, Barrientos A, Poo JL. Errores de medición detectados en un estudio de utilización de antiinflamatorios no esteroides (AINES) y analgésicos en los sectores de hospitalización. En: resúmenes del 6º Congreso Anual de Médica Sur y Sociedad de Médicos A.C. *Med Sur* 2006; 13(2): 85-106.
2. Rocchi A. Canadian survey of postsurgical pain and pain medication experiences. *Can J Anesth* 2002;49(10):1053-1056.
3. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
4. American Society of Anesthesiologists, Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004; 100: 1573-81.
5. Macario E. Ketorolac in the era of cyclo-oxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a Systematic Review of Efficacy, Side effects, and Regulatory issues. *Pain Medicine* 2001; 4.
6. <http://accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfa/>
7. Micromedex® Health Care Series 2007 <<http://www.thompsonhc.com>
8. Garrote A, Bonet R. El papel de los AINES en el tratamiento analgésico. *OFFARM* 2003; 22(2): 56-62.
9. Ashworth H et al. The influence of timing and route of administration of intravenous ketorolac on analgesia after hand surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 535-539.
10. *American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information Handbook*. Second Edition. Sprinhouse, PA. Lippincott Williams & Wilkins. 2003: 684-686.
11. Khan KNM et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney International* 2002; 61: 1210-1219.
12. Munir M et al. Nonopiod Analgesics. *Med Clin N Am* 2007; 91: 97-111.
13. www.clinicalpharmacology.com/direct/getinfotext.asp?caller=esmdcF&cpnum=33
14. Linklater D et al. Painful dilemmas: An evidence-based look at challenging clinical scenarios. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23: 367-392.
15. Taber S et al. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin* 2006; 22: 357-374.
16. Leung A. Postoperative pain management in obstetric anesthesia-new challenges and solutions. *J Clin Anesth* 2004; 16: 57-65.

Correspondencia:

Dra. Alejandra Rosete
CIF-BIOTEC/
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra Núm. 150
Toriello Guerra
Delegación Tlalpan, 14050
arosete@medicasur.org.mx