pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de ketorolaco en pacientes pediátricos menores de 17 años.

Uso en geriatría (mayores de 65 años):

Debido a que ketorolaco puede ser eliminado más lentamente por los ancianos que también son más sensibles a los efectos adversos relacionados con la dosis de los AINE, se recomienda tener extrema precaución, reducir la dosis, y realizar un control clínico cuidadoso al tratar a los ancianos con ketorolaco.

Interacciones:

Ketorolaco se une altamente a las proteínas plasmáticas (99.2%). No existe evidencia en estudios hechos con animales ni en humanos que ketorolaco induzca o inhiba a las enzimas hepáticas que lo metabolizan ni a las que metabolizan a otras drogas.

Warfarina, digoxina, salicilatos, y heparina:

La unión *in vitro* de la warfarina a las proteínas plasmáticas es sólo ligeramente reducida por ketorolaco trometamina (control de 99,5% vs. 99,3%) cuando las concentraciones de ketorolaco en plasma alcanzan de 5 a 10 mg/ml. Ketorolaco no altera la unión a proteínas de digoxina. Los estudios *in vitro* indican que, a concentraciones terapéuticas de salicilato (300 mcg/ml), la unión de ketorolaco se reduce de aproximadamente el 99,2% a 97,5%, lo que representa un aumento potencial del doble en los niveles plasmáticos de ketorolaco libre. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la unión a proteínas de ketorolaco trometamina.

En un estudio con voluntarios adultos, ketorolaco se administró junto con una dosis única de 25 mg de warfarina, sin causar cambios significativos en la farmacocinética o la farmacodinamia de warfarina. En otro estudio, ketorolaco trometamina se administró por vía IV o IM junto con dos dosis de 5.000 U de heparina a voluntarios sanos, lo que resultó en un aumento del tiempo medio de sangrado de 6,4 minutos (3,2 a 11,4 min) en comparación con una media de 6,0 minutos (3,4 a 7,5 min) para heparina sola y 5,1 minutos (3,5 a 8,5 min) para el placebo. Aunque estos resultados no indican una interacción significativa entre ketorolaco y warfarina o heparina, la administración de ketorolaco a los pacientes que toman anticoagulantes debe realizarse con extremo cuidado, y los pacientes deben ser estrechamente monitorizados. Los efectos de la warfarina y los AINE, en general, en la hemorragia digestiva son sinérgicas, de manera qué los pacientes que se encuentran tomando ambos fármacos en conjunto tienen un riesgo grave de padecer hemorragias GI superior a los usuarios de cualquiera de los fármacos solos.

Aspirina:

Cuando ketorolaco se administra con aspirina, su unión a proteínas se reduce, aunque la concentración de ketorolaco libre no se altera. La importancia clínica de esta interacción no se conoce, sin embargo, al igual que con otros AINE, la administración concomitante de ketorolaco trometamina y aspirina no se recomienda debido al potencial aumento de los efectos adversos.

Diuréticos:

Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que ketorolaco puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Durante el tratamiento concomitante con AINE, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Probenecid:

La administración concomitante de ketorolaco y probenecid dio como resultado una disminución del aclaramiento y del volumen de distribución y aumentos significativos de los niveles plasmáticos de ketorolaco (el AUC total aumentó aproximadamente tres veces de 5,4 a 17,8 µg/h/ml) y la vida media terminal aumentó aproximadamente el doble de 6,6 a 15,1 horas. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de ketorolaco y probenecid.

Litio:

Los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio y una reducción del aclaramiento renal de litio. La concentración media mínima de litio aumentó un 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administran simultáneamente un AINE y litio, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato:

Se ha informado que los AINE inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en riñones de conejos. Esto puede indicar que podrían aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren un AINE de forma concomitante con metotrexato.

Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII):

El uso concomitante de inhibidores de la ECA y/o antagonistas del receptor de angiotensina II puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal, particularmente en pacientes con depleción de volumen.

Los informes sugieren que los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y/o los antagonistas del receptor de angiotensina II. Esta interacción debe tenerse en cuenta en pacientes que toman AINE de forma concomitante con inhibidores de la ECA y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Antiepilépticos:

Se han reportado casos aislados de convulsiones cuando se administraron en forma conjunta ketorolaco con antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina).

Fármacos psicoactivos:

Se han reportados casos de alucinaciones cuando se administraron en forma conjunta ketorolaco con psicoactivos (fluoxetina, tiotixeno, alprazolam).

Pentoxifilina:

Cuando se administra ketorolaco al mismo tiempo que pentoxifilina, aumenta la tendencia al sangrado.

Relajantes musculares no despolarizantes:

En la experiencia posterior a la comercialización, ha habido informes de una posible interacción entre ketorolaco IV/IM y los relajantes musculares no despolarizantes que provocaron apnea. No se ha estudiado formalmente el uso concomitante de Ketorolaco con relajantes musculares.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Existe un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal cuando se combinan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con AINE. Se debe tener precaución cuando se administren AINE de forma concomitante con ISRS.

Carcinogenesis, mutagenesis, teratogenesis y trastornos de la fertilidad:

Un estudio de 18 meses en ratones con dosis orales de ketorolaco de 2 mg/kg/día (0,9 veces la exposición sistémica humana a la dosis IM o IV recomendada de 30 mg 4 veces al día, según el área bajo la curva de concentración plasmática [AUC]), y un estudio de 24 meses en ratas con dosis de 5 mg/kg/día (0,5 veces el AUC humano) no mostró evidencia de tumorigenicidad.

Ketorolaco no fue mutagénico en la prueba de Ames, síntesis y reparación de ADN no programadas y en ensayos de mutación directa. Ketorolaco no provocó rotura de cromosomas en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

En concentraciones de 1590 µg/ml y más altas, ketorolaco aumentó la incidencia de aberraciones cromosómicas en las células ováricas de hámster chino.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas macho o hembra con dosis orales de 9 mg/kg (0,9 veces el AUC humano) y 16 mg/kg (1,6 veces el AUC humano) de ketorolaco, respectivamente.

Embarazo:

El uso de AINE, incluyendo ketorolaco trometamina, puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal y disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal.

Debido a estos riesgos, se debe limitar la dosis y la duración del uso de ketorolaco trometamina entre las semanas 20 y 30 de gestación, y evitar el uso de ketorolaco trometamina alrededor de las 30 semanas de gestación y más adelante en el embarazo.

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal:

El uso de AINE, incluyendo ketorolaco trometamina, alrededor de las 30 semanas de gestación o más tarde en el embarazo aumenta el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal.

Debido a ello, se debe evitar el uso de AINE en mujeres de aproximadamente 30 semanas de gestación y más adelante en el embarazo.

Oligohidramnios/insuficiencia renal neonatal:

El uso de AINE alrededor de las 20 semanas de gestación o más tarde en el embarazo se ha asociado con casos de disfunción renal fetal que conducen a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal.

Estos resultados adversos se observaron, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio del AINE. En muchos casos, pero no en todos, la disminución del líquido amniótico fue transitoria y reversible con el cese del fármaco. Ha habido un número limitado de informes de casos de uso materno de AINE y disfunción renal neonatal sin oligohidramnios, algunos de los cuales fueron irreversibles. Algunos casos de disfunción renal neonatal requirieron tratamiento con procedimientos invasivos, como exanguinotransfusión o diálisis.

Si fuera necesario el uso de un AINE alrededor de las 20 semanas de gestación o más adelante en el embarazo, se debe limitar a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Si el tratamiento con ketorolaco trometamina se extiende más allá de las 48 horas, debe considerar el monitoreo con ultrasonido para detectar oligohidramnios. Si la paciente presentara oligohidramnios, suspenda el uso de ketorolaco trometamina y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica.

Los datos de los estudios observacionales sobre otros posibles riesgos embriofetales del uso de AINE en mujeres en el primer o segundo trimestre del embarazo no son concluyentes.

Las limitaciones metodológicas de estos estudios e informes posteriores a la comercialización incluyen la falta de un grupo de control; información limitada sobre la dosis, la duración y el momento de la exposición al fármaco; y el uso concomitante de otros medicamentos.

Estas limitaciones impiden establecer una estimación fiable del riesgo de resultados fetales y neonatales adversos con el uso materno de AINE. Debido a que los datos de seguridad publicados sobre los resultados neonatales involucraron principalmente a bebés prematuros, la generalización de ciertos riesgos informados para el bebé a término expuesto a AINE a través del uso materno es incierta.

Se han realizado estudios de reproducción animal durante la organogénesis utilizando dosis orales diarias de ketorolaco trometamina de 3,6 mg/kg (0,37 veces el AUC humano) en conejos y de 10 mg/kg (1 vez el AUC humano) en ratas. Los resultados de estos estudios no revelaron evidencia de teratogenicidad para el feto. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana. Con base en datos en animales, se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en la permeabilidad vascular endometrial, la implantación de blastocistos y la decidualización. En estudios con animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como ketorolaco trometamina, resultó en un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación. También se ha demostrado que las prostaglandinas tienen un papel importante en el desarrollo del riñón fetal.

En estudios publicados en animales, se ha informado que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas afectan el desarrollo renal cuando se administran en dosis clínicamente relevantes.

Trabajo de parto y parto:

El uso de ketorolaco está contraindicado durante el trabajo de parto y el parto porque, a través de su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.

Fertilidad:

El uso de ketorolaco, como con cualquier fármaco conocido por inhibir la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas, puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de infertilidad, se debe considerar la suspensión de ketorolaco.

Lactancia:

Los datos limitados de un estudio publicado en el que participaron 10 mujeres que amamantaban entre 2 y 6 días después del parto mostraron niveles bajos de ketorolaco en la leche materna. Los niveles fueron indetectables (menos de 5 ng/ml) en 4 de las pacientes. Después de una sola administración de 10 mg de ketorolaco VO, la concentración máxima observada en la leche fue de 7,3 ng/ml y la relación máxima leche/plasma fue de 0,037. Después de 1 día de dosificación (10 mg cada 6 horas), la concentración máxima en la leche fue de 7,9 ng/ml y la relación máxima leche/plasma fue de 0,025. Suponiendo una ingesta diaria de 400 a 1000 ml de leche materna por día y un peso corporal materno de 60 kg, la exposición infantil diaria máxima calculada fue de 0,00263 mg/kg/día, que es el 0,4% de la dosis materna ajustada al peso.

Se debe tener cuidado cuando se administre ketorolaco a una mujer lactante. La información disponible no ha mostrado ningún evento adverso específico en lactantes; sin embargo, se debe indicar a los pacientes que se comuniquen su pediatra si notan algún evento adverso.

EFECTOS ADVERSOS:

La frecuencia de las reacciones adversas aumenta con el aumento de las dosis de ketorolaco. Los profesionales de la salud deben estar atentos a la aparición de complicaciones graves relacionadas al empleo de ketorolaco como úlceras GI, sangrado, perforación, sangrado postoperatorio, insuficiencia renal aguda, anafilaxia, reacciones anafilactoides e insuficiencia hepática. Estas complicaciones relacionadas al empleo de AINE pueden ser serias en los pacientes en quienes ketorolaco está indicado, especialmente cuando el uso no es el adecuado. Los pacientes tratados con ketorolaco u otros AINE en estudios clínicos presentaron como reacciones adversas más frecuentes (entre el %1 y el %10):

Trastornos gastrointestinales	• Dolor abdominal* • Diarrea/constipación • Dispepsia* • Flatulencia • Sensación de plenitud • Úlceras GI (gástricas/duodenales) • Sangrado activo/perforación • Acidez • Nauseas* • Estomatitis • Vómitos
Otras reacciones adversas	• Función renal alterada, • Anemia • Mareos • Somnolencia • Edema • Aumento de las enzimas hepáticas • Cefaleas* • Hipertensión • Aumento del tiempo de sangrado • Dolor en el sitio de inyección • Prurito • Púrpura • Rash • Tinnitus • Sudoración

*incidencia mayor al 10%.

Otras reacciones adversas experimentados esporádicamente (menos del 1% de los pacientes que tomaron ketorolaco u otros AINE) incluyeron:

Trastornos generales y del sitio de administración:

Fiebre, infecciones, sepsis.

Trastornos cardiovasculares:

Insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, palidez, taquicardia, síncope.

Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo:

Alopecia, fotosensibilidad, urticaria.

Trastornos gastrointestinales:

Anorexia, sequedad de boca, eructos, esofagitis, sed excesiva, gastritis, glositis, hematemesis, hepatitis, aumento del apetito, ictericia, melena, sangrado rectal, alteracion del gusto.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático:

Equimosis, eosinofilia, epistaxis, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Cambio de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

Sueños anormales, pensamiento anormal, ansiedad, astenia, confusión, depresión, euforia, síntomas extrapiramidales, alucinaciones, hiperactividad, incapacidad para concentrarse, insomnio, nerviosismo, parestesia, somnolencia, estupor, temblores, vértigo, malestar.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Infertilidad (mujeres).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Asma, tos, disnea, edema pulmonar, rinitis.

Trastornos oftalmológicos:

Visión anormal, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Pérdida auditiva.

Trastornos renales y urinarios:

Cistitis, disuria, hematuria, aumento de la frecuencia urinaria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal, retención urinaria.

Otras reacciones raramente observadas (información de la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que toman ketorolaco u otros AINE) son las siguientes:

Trastornos generales y del sitio de administración:

Angioedema, muerte, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, reacción anafilactoide, edema laríngeo, edema de lengua, mialgia.

Trastornos cardiovasculares:

Arritmia, bradicardia, dolor de pecho, rubor, hipotensión, infarto de miocardio, vasculitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Lyell, reacciones ampollosas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía, pancitopenia, hemorragia posoperatoria de la herida (rara vez requirió transfusión de sangre).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hiperglucemia, hiperpotasemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso:

Meningitis aséptica, convulsiones, coma, psicosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo, depresión respiratoria, neumonía.

Trastornos oftalmológicos:

Conjuntivitis.

Trastornos renales y urinarios:

Dolor en el flanco con o sin hematuria y/o azoemia, síndrome urémico hemolítico.

Estudio de vigilancia posterior a la comercialización:

Un gran estudio observacional posterior a la comercialización, no aleatorizado, con la participación de aproximadamente 10.000 pacientes que recibieron ketorolaco trometamina IV/IM, demostró que el riesgo de sangrado gastrointestinal (GI) clínicamente grave es dosis-dependiente. Esto fue particularmente cierto en pacientes de edad avanzada que recibieron una dosis media diaria superior a 60 mg/día de ketorolaco trometamina IV/IM.

SOBREDOSIFICACION:

Signos y síntomas:

Los síntomas de sobredosis aguda por AINE suelen limitarse a: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, generalmente reversibles con cuidados de apoyo. La hemorragia digestiva puede ocurrir. Pueden ocurrir, pero son raros: hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma. Se han informado con la ingestión terapéutica de AINE reacciones anafilactoides y también se pueden producir a raíz de una sobredosis.

Tratamiento:

Los pacientes deben ser manejados con medidas sintomáticas y de apoyo después de una sobredosis con AINE. No hay antídotos específicos. La inducción del vómito y/o carbón activado (60 g a 100 g en adultos, 1 g/kg a 2 g/kg en niños) y/o catárticos osmóticos pueden estar indicados en pacientes atendidos dentro de las primeras 4 horas de ingestión con síntomas o después de una gran sobredosis oral (5 a 10 veces la dosis habitual). La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser de utilidad debido a la alta unión a proteínas. Reportes aislados de sobredosis con ketorolaco han sido diversamente asociadas a: dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, úlcera péptica y/o gastritis erosiva y disfunción renal que se han resuelto después de la interrupción de la droga.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLINICAS, TEL.: 1722.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1, 3, 5 y 25 ampollas de 1 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADO EN:

FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.

TITULAR:

FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

Agosto de 2022.

KET_30_SI_PROS_FDA_AUY_03

Fecha última revisión local: julio/2024

338899A/000

DOLGENAL® 30

ketorolaco trometamina

30 mg/1 mL

Solución inyectable

Industria Paraguaya

Venta bajo receta profesional

FÓRMULA:

***Cada ampolla de 30 mg, contiene*:**

Ketorolaco trometamina	30 mg
Cloruro de sodio	
Alcohol etílico	
Hidróxido de sodio c.s.p.	
Agua para inyectable c.s.p.	

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiinflamatorio no esteroideo.

Código ATC: M01AB15

INDICACIONES:

Indicado en el tratamiento a corto plazo (≤ 5 días) del dolor agudo moderado a severo, generalmente postoperatorio.

La terapia siempre debe iniciarse con ketorolaco por vía intravenosa o intramuscular, y la vía oral debe usarse solo como tratamiento de continuación, si es necesario.

La duración total combinada del uso de ketorolaco inyectable y oral no debe exceder los 5 días de uso debido al potencial de aumento de la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas asociadas con las dosis recomendadas. Los pacientes deben cambiar a analgésicos alternativos lo antes posible, pero la terapia con ketorolaco no debe exceder los 5 días.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Farmacodinamia:

Ketorolaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que presenta actividad analgésica en modelos animales. El mecanismo de acción de Ketorolaco, al igual que el de otros AINE, no se comprende completamente, pero puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina síntetasa.

La actividad biológica está asociada con la forma S-ketorolaco.

Ketorolaco no posee propiedades sedantes ni ansiolíticas.

El efecto analgésico máximo de ketorolaco ocurre dentro de 2 a 3 horas y no es estadísticamente significativamente diferente en el rango de dosis recomendado de ketorolaco. La mayor diferencia entre dosis grandes y pequeñas de ketorolaco está en la duración de la analgesia.

Farmacocinética:

Ketorolaco es una mezcla racémica de formas enantioméricas [-] S- y [+] R, teniendo la forma S actividad analgésica.

Comparación de farmacocinética IV, IM y oral:

En adultos, el grado de biodisponibilidad luego de la administración de la forma oral y la forma IM de ketorolaco trometamina fue igual a la que siguió a un bolo intravenoso.

Cinética lineal:

En adultos, después de la administración de dosis orales únicas de ketorolaco o dosis IM o IV en los rangos de dosis recomendados, el aclaramiento del racemato no cambia. Esto implica que la farmacocinética de ketorolaco en adultos, después de dosis únicas o múltiples IM o IV de ketorolaco o dosis orales recomendadas de ketorolaco, es lineal. A las dosis más altas recomendadas, hay un aumento proporcional en las concentraciones de racemato libre y unido.

Absorción:

Ketorolaco se absorbe 100% después de la administración oral. La administración oral de ketorolaco después de una comida rica en grasas dio como resultado una disminución de las concentraciones pico y un retraso en el tiempo hasta el pico de las concentraciones en aproximadamente 1 hora.

Los antiácidos no afectaron el grado de absorción.

Distribución:

El volumen aparente medio (V_z) de ketorolaco tras la distribución completa fue de aproximadamente 13 litros. Este parámetro se determinó a partir de datos de dosis única. Se ha demostrado que el racemato de ketorolaco se une en gran medida a proteínas (99%). No obstante, las concentraciones plasmáticas de hasta 10 µg/ml solo ocuparán aproximadamente el 5% de los sitios de unión de la albúmina. Por

tanto, la fracción libre de cada enantiómero será constante en el intervalo terapéutico. Sin embargo, una disminución de la albúmina sérica dará lugar a un aumento de las concentraciones de fármaco libre. Ketorolaco se excreta en la leche materna.

Metabolismo:
Ketorolaco se metaboliza en gran medida en el hígado. Los productos metabólicos son formas hidroxiladas y conjugadas del fármaco original. Los productos del metabolismo y algún fármaco inalterado se excretan en la orina.

Excreción:
La principal vía de eliminación de ketorolaco y sus metabolitos es renal. Aproximadamente el 92% de una dosis determinada se encuentra en la orina, aproximadamente el 40% como metabolitos y el 60% como ketorolaco inalterado. Aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en las heces. Un estudio de dosis única con 10 mg de ketorolaco demostró que el enantiómero S se elimina aproximadamente dos veces más rápido que el enantiómero R y que el aclaramiento es independiente de la vía de administración. Esto significa que la relación entre las concentraciones plasmáticas de S/R disminuye con el tiempo después de cada dosis. Hay poca o ninguna inversión de la forma R a S en los seres humanos. La vida media del enantiómero S de ketorolaco fue de aproximadamente 2,5 horas (DE ± 0,4) en comparación con 5 horas (DE ± 1,7) para el enantiómero R. En otros estudios, se ha informado que la vida media del racemato se encuentra dentro del rango de 5 a 6 horas.

Acumulación:
Ketorolaco administrado como un bolo intravenoso cada 6 horas durante 5 días a sujetos sanos, no mostró diferencias significativas en la C_{max} el día 1 y el día 5. Los niveles mínimos promediaron 0,29 µg/ml (DE ± 0,13) el día 1 y 0,55 µg/ml (SD ± 0,23) el día 6. Se alcanzó el estado estacionario después de la cuarta dosis. No se ha estudiado la acumulación de ketorolaco en poblaciones especiales (pacientes geriátricos, pediátricos, con insuficiencia renal o enfermedad hepática).

Farmacocinética en poblaciones especiales**:**

Ancianos (> 65 años):
Basándose únicamente en datos de dosis única, la vida media del racemato de ketorolaco aumentó de 5 a 7 horas en los ancianos (65 a 78 años) en comparación con los voluntarios jóvenes sanos (24 a 35 años). Hubo poca diferencia en la C_{max} para los dos grupos (ancianos, 2.52 µg/ml ± 0.77; jóvenes, 2.99 µg/ml ± 1.03).

Pacientes pediátricos:
Se dispone de información limitada sobre la farmacocinética de ketorolaco en la población pediátrica. Después de una dosis única en bolo intravenoso de 0,5 mg/kg en 10 niños de 4 a 8 años, la vida media fue de 5,8 ± 1,6 horas, el aclaramiento medio fue de 0,042 ± 0,01 l/h/kg, el volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) fue de 0,34 ± 0,12 l/kg y el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue de 0,26 ± 0,08 l/kg. El volumen de distribución y el aclaramiento de ketorolaco en pacientes pediátricos fue mayor que los observados en sujetos adultos. No hay datos farmacocinéticos disponibles para la administración de ketorolaco por vía IM en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal:
Basándose únicamente en datos de dosis única, la vida media de ketorolaco en pacientes con insuficiencia renal se de entre 6 y 19 horas y del grado de insuficiencia. Existe una escasa correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento total de ketorolaco en ancianos y poblaciones con insuficiencia renal (r = 0,5). En pacientes con enfermedad renal, el AUC de cada enantiómero aumentó aproximadamente un 100% en comparación con voluntarios sanos. El volumen de distribución se duplica para el enantiómero S y aumenta en 1/5 para el enantiómero R. El aumento del volumen de distribución de ketorolaco implica un aumento de la fracción libre.

La relación AUC de los enantiómeros de ketorolaco en sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal permaneció similar, lo que indica que no hubo excreción selectiva de ninguno de los enantiómeros en estos pacientes en comparación con sujetos sanos.

Insuficiencia hepática:
No hubo diferencias significativas en las estimaciones de vida media, AUC y C_{max} en pacientes con enfermedad hepática en comparación con voluntarios sanos.

Raza:
No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Administración IV:
En sujetos adultos normales, el aclaramiento total de 30 mg de ketorolaco trometamina administrado por vía intravenosa fue de 0,030 (0,017 a 0,051) l/h/kg. La vida media terminal fue de 5,6 (4 a 7,9) horas (ver farmacocinética en poblaciones especiales para el uso de dosis IV de ketorolaco trometamina en pacientes pediátricos).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Antes de comenzar a utilizar ketorolaco se deben considerar los potenciales riesgos y beneficios de su empleo y la posibilidad de otras opciones terapéuticas.

Se deben administrar las menores dosis y por el menor intervalo de tiempo posibles. En los adultos, el uso combinado de ketorolaco en las presentaciones intravenosa (IV), intramuscular (IM) y oral no deben superar los 5 días de tratamiento. El uso de ketorolaco por vía oral sólo debe estar indicado como continuación del tratamiento por vía IV e IM, si fuera necesario.
Acortar los intervalos de dosificación recomendada puede resultar en aumento de la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas.
La inyección de ketorolaco se puede usar como una dosis única o múltiple en un horario regular, para el manejo de dolor agudo moderado a severo, que requiere analgesia a nivel opioide, usualmente en un contexto postoperatorio.
La hipovolemia debe ser corregida antes de la administración de ketorolaco. Los pacientes deben rotar el tratamiento con analgésicos alternativos tan pronto como sea posible, ya que la terapia con ketorolaco IV o IM no debe exceder los 5 días. Cuando se aplica la inyección de ketorolaco, el bolo IV debe administrarse durante no menos de 15 segundos.
La administración IM debe hacerse en forma lenta y profunda en el músculo. El efecto analgésico comienza en alrededor de 30 minutos con el máximo efecto en 1 a 2 horas después de la administración IV o IM. La duración del efecto analgésico suele ser de 4 a 6 horas.
Ketorolaco no debe usarse para administración epidural o espinal.
La dosis debe ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente.

Adultos:
Tratamiento de dosis única: el siguiente régimen debe limitarse a una sola administración:
Dosificación intramuscular:
- Pacientes < 65 años: Una dosis de 60 mg.
- Pacientes ≥ 65 años de edad, con insuficiencia renal y/o con menos de 50 kg (110 libras) de peso corporal: Una dosis de 30 mg.

Dosificación intravenosa:
- Pacientes <65 años: Una dosis de 30 mg.
- Pacientes ≥ 65 años de edad, con insuficiencia renal y/o con menos de 50 kg (110 libras) de peso corporal: Una dosis de 15 mg.

Tratamiento de dosis múltiples *(IV o IM):*
- Pacientes < 65 años: La dosis recomendada es de 30 mg de ketorolaco inyectable cada 6 horas. La dosis máxima diaria para estas poblaciones no debe exceder los 120 mg.
- Pacientes ≥ 65 años, con insuficiencia renal y/o con menos de 50 kg (110 libras) de peso corporal: la dosis recomendada es de 15 mg de ketorolaco inyectable cada 6 horas. La dosis máxima diaria para estas poblaciones no debe exceder los 60 mg.

Para el dolor irruptivo, no aumente la dosis ni la frecuencia de administración de ketorolaco. Se debe considerar la posibilidad de complementar estos regímenes con dosis bajas de opioides "a demanda", a menos que esté contraindicado.
Información farmacéutica para la administración de ketorolaco:
Ketorolaco inyectable no debe mezclarse en un pequeño volumen (por ejemplo, en una jeringa) con sulfato de morfina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de prometazina o clorhidrato de hidroxicina, esto puede dar lugar a la precipitación de ketorolaco en la solución.
Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad conocida a ketorolaco o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Pacientes con úlcera péptica activa sangrado gastrointestinal activo o antecedentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal.
- Ketorolaco no debe ser empleado en pacientes que han experimentado asma, urticaria u otro tipo de reacciones alérgicas asociadas al empleo de aspirina o cualquier otro AINE. Se han reportado algunos casos graves o raramente fatales de reacciones de tipo anafilactoides relacionadas al empleo de AINEs.
- Por su efecto antiagregante plaquetario, ketorolaco está contraindicado como analgésico profiláctico antes de la intervención o durante la intervención quirúrgica mayor, dado el riesgo de hemorragia.
- Ketorolaco está contraindicado en el tratamiento del dolor postoperatorio de bypass coronario (CABG).
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, o con riesgo de daño renal (hipovolemia o deshidratación).
- Ketorolaco inhibe la función plaquetaria por lo que su empleo está contraindicado en pacientes con hemorragia cerebral, diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación y riesgo de sangrado.
- Ketorolaco no debe utilizarse asociado con otros AINEs ni con ácido acetilsalicílico, debido al riesgo aumentado de padecer reacciones adversas.
- La administración conjunta de ketorolaco y probenecid, debido al incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media de ketorolaco.
- La administración concomitante de pentoxifilina con ketorolaco, debido al riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Ketorolaco está contraindicado durante el parto y el trabajo de parto previo, debido a que el efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandinas, puede afectar la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, con el consiguiente aumento del riesgo de padecer hemorragia uterina.

ADVERTENCIAS:
La duración total del tratamiento combinado de ketorolaco comprimidos e inyectable (IV o IM) no debe exceder los 5 días en adultos. El uso de ketorolaco no está indicado en pediatría.
Efectos gastrointestinales, riesgo de hemorragias, úlceras y perforaciones:
Ketorolaco está contraindicado en pacientes con úlcera péptica documentada anteriormente y/o sangrado gastrointestinal. Ketorolaco puede causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, incluyendo sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado y el intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con ketorolaco. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan reacciones adversas graves del tracto gastrointestinal superior secundarias al tratamiento con AINE presenta síntomas. Problemas menores del tracto gastrointestinal superior, tales como dispepsia, son comunes y también pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con un AINE. La incidencia y gravedad de las complicaciones gastrointestinales aumenta al aumentar la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco. No utilice ketorolaco por más de cinco días. Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está exenta de riesgos. Además de los antecedentes de úlcera existen otros factores que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyendo el uso concomitante de corticoides orales o anticoagulantes, la duración del tratamiento con AINE, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el mal estado de salud en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI fatales fueron hechos con pacientes de edad avanzada o debilitados y, por lo tanto, debe tenerse especial cuidado en el tratamiento de esta población. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso GI, debe usarse la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y los médicos deben permanecer alertas a los signos y síntomas de úlceras gastrointestinales y sangrado durante el tratamiento con AINE y rápidamente iniciar una evaluación adicional y/o tratamiento en caso que se sospeche algún efecto adverso gastrointestinal grave. Este tratamiento debe incluir la suspensión de ketorolaco hasta que se descarte un evento adverso GI grave. Para los pacientes de alto riesgo, deben ser consideradas terapias alternativas que no impliquen el uso de AINE.
Los AINE deben administrarse con cuidado a los pacientes con antecedentes de enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que su condición puede ser exacerbada.
Efectos hematológicos:
Debido a que las prostaglandinas juegan un papel importante en la hemostasia y que los AINE afectan la agregación plaquetaria, el uso de ketorolaco en pacientes que tienen trastornos de la coagulación debe llevarse a cabo con mucho cuidado. Dichos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.
Los pacientes que se encuentran recibiendo dosis terapéuticas de anticoagulantes (por ejemplo, heparina o derivados de dicumarol) tienen un mayor riesgo de complicaciones de sangrado si se administra ketorolaco al mismo tiempo, por lo tanto, los médicos deben administrar la terapia concomitante, sólo bajo cuidado extremo. El uso concomitante de ketorolaco y terapias que afecten a la hemostasia, incluyendo profilaxis con heparina a dosis bajas (2.500 a 5.000 unidades cada 12 horas), warfarina y dextranos no se han estudiado ampliamente, pero se supone que también pueden estar asociados con un mayor riesgo de sangrado. Hasta que los datos de estos estudios estén disponibles, los médicos deben sopesar en estos pacientes, los beneficios frente a los riesgos asociados al uso de la terapia concomitante y sólo deben emplearse con extrema precaución. Los pacientes que reciben terapia que afecta a la hemostasia deben ser vigilados de cerca. En la experiencia posterior a la comercialización, han sido reportados hematomas postoperatorios y otros signos de sangrado de la herida en asociación con el uso perioperatorio de ketorolaco intramuscular o intravenoso. Por lo tanto, el uso perioperatorio de ketorolaco debe ser evitado y el uso postoperatorio realizarse con precaución cuando la hemostasia es crítica.
Efectos renales:
La administración por tiempo prolongado de AINE puede resultar en necrosis papilar renal y otras patologías renales. La toxicidad renal también ha sido observada en pacientes en quienes las prostaglandinas tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la función renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una disminución de la síntesis de prostaglandinas dependiente de la dosis y secundariamente del flujo renal, lo que puede llevar a una alteración de la función renal. Los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer esta alteración son aquellos con disminución de la función renal, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática, bajo tratamiento con diuréticos o IECA y los ancianos. La discontinuación del tratamiento generalmente permite la recuperación del paciente al estado previo a la injuria.
Ketorolaco y sus metabolitos son eliminados primariamente por el riñón, por lo que, en pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina, puede haber una disminución en el clearance de la droga. Por este motivo, ketorolaco debe utilizarse con precaución en los pacientes con función renal disminuida o historia de enfermedad renal y deben ser monitoreados de cerca.
Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico asociados al empleo de ketorolaco.
Insuficiencia renal:
Ketorolaco está contraindicado en pacientes con concentraciones de creatinina sérica que indiquen insuficiencia renal avanzada.
Ketorolaco se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de enfermedad renal porque es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.
Dado que los pacientes con insuficiencia renal subyacente tienen un mayor riesgo de desarrollar descompensación o insuficiencia renal aguda, los riesgos y beneficios deben ser evaluados antes de administrar ketorolaco a estos pacientes.
Reacciones anafilactoides:
Al igual que con otros AINE, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes sin exposición previa o hipersensibilidad conocida a ketorolaco. Ketorolaco no debe administrarse a pacientes con alergia a la aspirina. Este complejo de síntomas normalmente se produce en pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave o potencialmente fatal después de tomar aspirina u otros AINE. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden tener un desenlace fatal. Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.
Efectos cardiovasculares:
Eventos trombóticos cardiovasculares:
Ensayos clínicos con AINE no selectivos e inhibidores selectivos de la COX-2 de hasta tres años de duración demostraron la existencia del riesgo aumentado de padecer eventos trombóticos cardiovasculares(CV) graves, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebro vascular, que pueden ser fatales. Según los datos disponibles, no está claro que el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares sea similar para todos los AINE. El aumento relativo de eventos trombóticos CV graves con respecto al inicio conferido por el uso de AINE parece ser similar en aquellos con y sin enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.
Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo tuvieron una incidencia absoluta más alta de eventos trombóticos cardiovasculares graves en exceso, debido a su mayor tasa inicial. Algunos estudios observacionales encontraron que este aumento del riesgo de eventos trombóticos CV graves comenzó ya en las primeras semanas de tratamiento.
El aumento del riesgo trombótico CV se ha observado de forma más consistente con dosis más altas. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV en pacientes tratados con AINE, deben emplearse las dosis efectivas más bajas durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar alertas ante la posibilidad del desarrollo de alguno de estos eventos durante todo el curso del tratamiento, aún en la ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben conocer los posibles síntomas o signos de los eventos CV graves e informar inmediatamente la ocurrencia de alguno de ellos.
No hay evidencia consistente de que el uso concomitante de aspirina reduzca el mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves asociados con el uso de AINE. El uso concomitante de aspirina y un AINE como ketorolaco aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales graves.
Estado posterior a la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG):
Dos grandes ensayos clínicos controlados, con un AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días después de la cirugía CABG encontraron un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los AINE están contraindicados en el contexto de una CABG
Pacientes después de un infarto de miocardio (IM):
Los estudios observacionales realizados en el Registro Nacional Danés han demostrado que los pacientes tratados con AINE en el período posterior al infarto de miocardio tenían un mayor riesgo de reinfarto, muerte relacionada con enfermedades CV y mortalidad por todas las causas a partir de la primera semana de tratamiento. En esta misma cohorte, la incidencia de muerte en el primer año posterior al infarto de miocardio fue de 20 por 100 años-persona en pacientes tratados con AINE en comparación con 12 por 100 años-persona en pacientes no expuestos a AINE. Aunque la tasa absoluta de muerte disminuyó un poco después del primer año posterior al IM, el mayor riesgo relativo de muerte en los usuarios de AINE persistió durante al menos los siguientes cuatro años de seguimiento.
Se debe evitar el uso de ketorolaco en pacientes con un infarto de miocardio reciente, a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de episodios trombóticos CV recurrentes. Si se utiliza ketorolaco en pacientes con un infarto de miocardio reciente, vigile a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Hipertensión:
Los AINE, incluyendo a ketorolaco, pueden producir hipertensión o empeorar un cuadro previo de hipertensión, lo que puede contribuir al aumento en el riesgo de padecer eventos CV. Los pacientes que se encuentren tomando tiazidas o diuréticos de asa pueden presentar una respuesta alterada al tratamiento cuando toman AINE. Los AINE, incluyendo ketorolaco, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) debe controlarse de cerca durante el inicio del tratamiento con AINE y durante el curso de la terapia.
Insuficiencia cardíaca y edema:
Un metaanálisis de COXIB y la colaboración de los autores de ensayos con AINE tradicionales controlados aleatorizados, demostró un aumento de aproximadamente el doble en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados de forma selectiva con COX-2 y en pacientes tratados con AINE no selectivos en comparación con los pacientes tratados con placebo. En un estudio del Registro Nacional Danés de pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINE aumentó el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.
Además, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINE. El uso de ketorolaco puede mitigar los efectos CV de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar estas afecciones médicas (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina). Se debe evitar el uso de ketorolaco en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Si se utiliza ketorolaco en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.
Reacciones cutáneas:
Los AINE, incluyendo ketorolaco, pueden provocar efectos adversos cutáneos graves, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser mortales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se debe interrumpir el uso del fármaco ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS):
Se ha informado reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINE como ketorolaco. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. El síndrome DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis. A veces, los síntomas del síndrome DRESS pueden parecerse a una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia.
Debido a que este trastorno es variable en su presentación, otros sistemas de órganos no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, suspenda ketorolaco y evalúe al paciente de inmediato.
Toxicidad fetal:
Cierre prematuro del conducto arterioso fetal:
Se debe evitar el uso de AINE, incluyendo ketorolaco, en mujeres embarazadas alrededor de las 30 semanas de gestación y más tarde. Los AINE, incluyendo ketorolaco, aumentan el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal aproximadamente a esta edad gestacional.
Oligohidramnios/insuficiencia renal neonatal:
El uso de AINE, incluyendo ketorolaco, aproximadamente a las 20 semanas de gestación o más tarde en el embarazo, puede causar disfunción renal fetal que conduce a oligohidramnios y, en algunos casos, insuficiencia renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, en promedio, después de días o semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha informado con poca frecuencia tan pronto como 48 horas después del inicio del tratamiento con AINE. El oligohidramnios es a menudo, pero no siempre, reversible con la interrupción del tratamiento. Las complicaciones del oligohidramnios prolongado pueden incluir, por ejemplo, contracturas de las extremidades y retraso en la maduración pulmonar. En la experiencia posterior a la comercialización, algunos casos de insuficiencia renal neonatal requirieron procedimientos invasivos como exanguinotransfusión o diálisis.
Si el tratamiento con AINE fuera necesario entre aproximadamente 20 y 30 semanas de gestación, limite el uso de ketorolaco a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posible. Considere la monitorización ecográfica del líquido amniótico si el tratamiento con ketorolaco se extiende más allá de las 48 horas. Suspenda ketorolaco si se presenta oligohidramnios y realice un seguimiento de acuerdo con la práctica clínica.

PRECAUCIONES:
Generales:
Ketorolaco no es un sustituyente de los corticosteroides. La interrupción brusca del tratamiento con corticosteroides puede conducir a la exacerbación de la enfermedad. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deben disminuir las dosis lentamente si se toma la decisión de suspender el mismo.
La actividad farmacológica de ketorolaco en la reducción de la inflamación podría disminuir la utilidad de este signo diagnóstico en la detección de complicaciones de condiciones dolorosas no infecciosas.
Efectos hepáticos:
Ketorolaco debe utilizarse con precaución en pacientes con disminución de la función o historia previa de enfermedad hepática. Pueden ocurrir elevaciones límite de una o más pruebas hepáticas en hasta un 15% de los pacientes que toman AINE, incluyendo ketorolaco. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, pueden permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación de la terapia. En ensayos clínicos con AINE se han reportado en aproximadamente 1% de los pacientes elevaciones notables de ALT o AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de lo normal). Además, se han reportado casos poco frecuentes de reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con desenlace fatal.
Los pacientes con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, con pruebas hepáticas anormales, deben ser evaluados para determinar el desarrollo de una reacción hepática más grave durante el tratamiento con ketorolaco. Si se desarrollaran signos clínicos y síntomas compatibles con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc), el tratamiento con ketorolaco debe interrumpirse.
Efectos hematológicos:
En algunos pacientes tratados con AINE, incluyendo ketorolaco, se ha observado la aparición de anemia. Ésta puede ser debida a la retención hídrica, hemorragias ocultas o activas, o por efectos a nivel de la eritropoyesis. En los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINE deben controlarse sus valores de hemoglobina y hematocrito si presentan signos o síntomas de anemia.
Los AINE inhiben la agregación plaquetaria y pueden provocar la prolongación del tiempo de sangría. A diferencia de la aspirina, el efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de más corta duración y reversible. Los pacientes que reciben ketorolaco que puedan ser adversamente afectados por alteraciones de la función plaquetaria, como aquellos que presenten trastornos de la coagulación o los que reciban anticoagulantes, deben ser monitoreados cuidadosamente.
Asma preexistente:
Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a aspirina se ha asociado con broncoespasmo grave que puede ser fatal. Dado que se ha notificado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes sensibles a la aspirina, no se debe administrar ketorolaco a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y se debe usar con precaución en pacientes con asma preexistente.
Pruebas de laboratorio:
Debido a que las ulceraciones GI y los sangrados pueden aparecer sin síntomas de alerta, los médicos deben monitorear al paciente para detectar la aparición de signos o síntomas de sangrado GI. Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con AINE deben realizarse periódicamente controles de hemograma, función renal y hepática. Si aparecieran signos o síntomas clínicos de enfermedad hepática o renal, manifestaciones sistémicas (eosinofilia, rash, etc.) o anormalidades en los valores de laboratorio persistentes o en aumento, el tratamiento debe discontinuarse.
Uso en pediatría:
Los comprimidos de ketorolaco no están indicados para su uso en pacientes