

Ketorolaco

M. Simón, E. G. Quetglas, J. Honorato

Servicio de Farmacología. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

(Rev Med Univ Navarra 1994; 39: 41-45).

Ketorolaco

El Ketorolaco es un nuevo anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) cuya estructura química, (+-) 5 (benzoyl)-3H-1,2- dihidropirrol - [1,2a]-pirrol-1 ácido carboxílico, 2 amino-2 (hidroximetil) - 1- 3 propanodiol, está en relación con la de otros AINES como el tometin y zomepirac (1).

Tiene una potente actividad analgésica debida a su acción a nivel periférico ya que no posee actividad sobre receptores opiáceos. Presentan tambien un moderado efecto como antiinflamatorio. Puede administrarse tanto por vía oral, como intramuscular o intravenosa, y tópicamente como solución oftálmica.

Se han realizado numerosos estudios clínicos para comparar su eficacia como tratamiento analgésico respecto a la de otros AINES y opiáceos.

Farmacodinamia

El Ketorolaco, como el resto de los AINES, impide la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclo-oxigenasa. Su efecto como analgésico es más potente que como antiinflamatorio. En modelos animales se ha podido comprobar que tiene 800 veces mas potencia analgésica que la aspirina (2). En otros ensayos ha mostrado más potencia analgésica que la indometacina y naproxen y similar a la fenilbutazona (3). La actividad antipirética que produce en ratas es mayor que la de la aspirina y fenilbutazona e igual que la indometacina y el naproxen (4).

En estudios realizados para tipificar su actividad antiinflamatoria y antipirética en modelos animales se ha observado que administrado a dosis entre 0.1-2.7 mg/Kg v.o. es 20 veces más potente que la aspirina para disminuir la fiebre en ratas y que la actividad antiin-

flamatoria es 36 veces más potente que la fenilbutazona, 2 veces más potente que la indometacina y 3 veces más potente que el naproxen en suprimir el edema inducido por carragenina en la pata de rata (2).

Farmacocinética

La absorción del Ketorolaco es bastante rápida alcanzando su concentración máxima en plasma entre los 30 y 40 minutos tras la administración oral y 45 a 50 minutos cuando se emplea la vía intramuscular (1). Se une prácticamente en su totalidad a las proteínas plasmáticas. En voluntarios sanos el volumen de distribución es de 0.25 l y la vida media de eliminación de 4-6 h llegando incluso a las 9h en los ancianos y 16 h en pacientes con insuficiencia renal. El efecto analgésico se mantiene durante 6-8 h. Los alimentos retrasan la absorción cuando se administra por vía oral pero no modifican la cantidad total absorbida. Difunde poco a través de la barrera hematoencefálica pero lo hace con facilidad a través de la placenta.

Como ácido débil que es y dado su alto grado de unión a proteínas plasmáticas, el Ketorolaco muestra un bajo grado de disociación en la leche materna. Wischnik y colaboradores estimaron que un niño puede recibir a través de la leche materna entre el 0.16 y el 0.40% de la dosis diaria administrada a la madre (5). El Ketorolaco se metaboliza en hígado, dando lugar a metabolitos prácticamente carentes de actividad analgésica y/o antiinflamatoria. Aproximadamente un 90% de la dosis administrada se elimina por vía renal en forma conjugada, p-hydroxy- Ketorolaco y como Ketorolaco sin metabolizar; el resto se excreta por vía fecal (6).

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se modifica de forma clínicamente significativa el aclaramiento plasmático de Ketorolaco.

La absorción del Ketorolaco y la fijación a proteínas plasmáticas no se altera sustancialmente en los ancia-

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Se aceptan para publicación artículos en castellano y en inglés sobre todas las áreas relacionadas con la Medicina, incluyendo la investigación básica y clínica, la ética médica y la práctica asistencial o docente. Las secciones de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra, susceptibles de publicar artículos, son: Trabajos Originales, Revisión, Medicina y Persona, y finalmente Cartas al Editor.

Aunque los trabajos deben enviarse escritos a máquina, se ruega a los autores que envíen **junto con el artículo el disquete de ordenador**, indicando el editor de textos utilizado. Esta medida facilita la transcripción del texto y evita errores de mecanografiado o composición. La extensión de los trabajos no debe rebasar los 15 folios: sólo excepcionalmente se publicarán artículos más largos.

Para todos los efectos la confección del artículo debe seguir las instrucciones elaboradas por el **Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas** sobre «Requisitos uniformes de los manuscritos remitidos a revistas biomédicas» siguiendo el estilo Vancouver, tal como ha sido publicado en *N. Eng. J. Med.* 1991; 324:424-428 o en *BMJ* 1991, Feb 9; 302:67-72 con las adaptaciones necesarias a la lengua castellana, tal como han sido publicadas en *Med. Clin. (Barc)* 1991; 181-186.

Los manuscritos deben enviarse junto a una **carta de presentación** donde se solicite la sección donde se desea publicar y se exprese la autorización y consentimiento de cada uno de los autores, así como el nombre, dirección y teléfono del autor a quien se debe dirigir la correspondencia.

La aceptación, así como las indicaciones de posibles correcciones de los trabajos, corresponden al Director asistido por el Consejo Editorial y asesorado por los Revisores del Comité Científico.

TRABAJOS ORIGINALES

Composición del manuscrito

Los artículos deberán estar escritos a máquina, a doble espacio, en papel folio o DIN A-4, con márgenes de 2,5 cm, por una sola cara.

La **primera página** debe contener el título, conciso e informativo, el nombre y apellidos del autor o autores, identificando el departamento o departamentos y el centro o centros donde se ha realizado el trabajo. También debe mencionar los reconocimientos de ayuda de cualquier tipo (subvenciones, equipos o fármacos) que fueran necesarios y el autor a quien debe dirigirse la correspondencia.

Se recuerda que los autores han de haber participado suficientemente en el trabajo para poder asumir la responsabilidad del mismo, tanto en la concepción, redacción, revisión y aprobación de la versión final del manuscrito.

El **Resumen**, en la segunda página, debe redactarse en inglés y castellano y no exceder las 150

palabras. Puesto que los resúmenes son utilizados en bancos de datos informatizados deben estar ordenados, incluyendo el propósito y los objetivos del artículo, los métodos de investigación clínicos o analíticos, los hallazgos representativos, aportando datos concretos y valoración estadística de los mismos, y finalmente las conclusiones, remarcando los aspectos más importantes.

A continuación deben listarse de 3 a 10 palabras clave también en inglés y castellano, de acuerdo con lo posible con los títulos del *Index Medicus*, que sirven para componer índices y listas de referencias.

Texto del manuscrito

Introducción: Debe contener fundamentalmente el propósito del artículo, con pocas referencias, sin hacer una revisión exhaustiva.

Material y Métodos, Pacientes y Métodos: Deben describirse los criterios de selección de los enfermos o animales de experimentación, los métodos, aparatos y procedimientos utilizados, los criterios de valoración y las pruebas estadísticas con los programas de ordenador utilizados. En la medida que sea posible, cuando los métodos han sido publicados, se debe dar la referencia bibliográfica, pudiendo en este caso omitir detalles de los mismos.

En todos los artículos donde sea exigido, se debe mencionar el seguimiento del Código Deontológico, la aprobación del ensayo Clínico por el Comité de Investigación y Ético Institucional, y el Ministerio de Sanidad o las autoridades competentes, además del consentimiento informado de los pacientes.

Resultados: El texto debe contener información en secuencias lógicas destacando las observaciones más importantes. Es conveniente presentar los datos en forma de tablas, figuras o gráficas, pero el texto no debe ser redundante, repitiendo los datos contenidos en las mismas.

Tablas: Se adjuntarán en hoja aparte cada una al final del manuscrito, citadas por orden numérico, proporcionando explicaciones y agrupando los datos siguiendo los símbolos pertinentes y asociando notas de pie de tabla. Las tablas deben tener datos estadísticos relevantes, los desvíos típicos y errores estándar de los mismos. Por lo general conviene que no se sobrepase el cociente de una tabla por cada tres páginas de texto.

Las tablas deben tener un texto de encabezamiento explícito y todos los valores o unidades se darán en sistemas de medida convencionales.

Figuras y gráficas: Todas las figuras y gráficas deben tener calidad profesional y se enviarán en fotografía brillante, por triplicado cuyo tamaño máximo ha de tener 20 x 25 cm. El tamaño de los símbolos o textos en las mismas se suele reducir al publicarlas, por lo que se atenderá a que sean legi-

bles e identificables. Por detrás de las fotografías se indicará el número, el primer autor del manuscrito y la parte superior de la figura. Las fotomicrografías deben contener flechas o marcas destacables y marcadores de escala incorporados. No deben reconocerse las personas ocultando apropiadamente algunos rasgos faciales. No se aceptarán fotografías o figuras en color, salvo excepcionalmente, previo acuerdo del Director.

En una hoja aparte se mecanografiarán a doble espacio los títulos y explicaciones de cada figura, siguiendo el orden numérico de las mismas. La escala, las tinciones, los aumentos y además todos los símbolos contenidos en las fotografías deben ser explicados adecuadamente.

Discusión: No debe repetirse los datos del trabajo aunque tiene que destacar los aspectos sobresalientes, las conclusiones y las posibles implicaciones del estudio realizado. Es conveniente relacionar los resultados con otros trabajos publicados afines. Se pueden anticipar nuevas recomendaciones pero se deben evitar las especulaciones, las hipótesis y las conclusiones no probadas.

Otros reconocimientos: Debe utilizarse este apartado para agradecer colaboraciones personales o profesionales que no justifican la autoría del trabajo, sean de asesoramiento, revisión, participación o algún tipo de responsabilidad indirecta. En cualquier caso se debe haber consultado antes de citar las personas. Además también se debe reconocer la financiación, el apoyo material u otro tipo de agradecimiento.

Referencias bibliográficas: Se enumerarán correlativamente en el texto entre paréntesis. El estilo debe ser el del *Index Medicus*, publicado cada año en el volumen correspondiente en el mes de enero. Deben evitarse las referencias a observaciones no publicadas o comunicaciones personales. No se dan ejemplos y se refiere a las publicaciones mencionadas que siguen el estilo Vancouver.

REVISIONES Y MEDICINA Y PERSONA

Por sus características especiales estos artículos no tienen un formato uniforme, dejando a criterio del autor la división en apartados que mejor convienen al manuscrito. Se pueden asociar tablas y figuras, aunque limitando su número a una por cada tres páginas de texto. Se deben proporcionar Referencias Bibliográficas que seguirán el mismo estilo que las de los trabajos Originales. Conviene que el autor o los autores destaquen dos o tres frases o párrafos del texto en hoja aparte para publicarlas insertadas en mayor tamaño en recuadros a lo largo del texto. Asimismo, para este tipo de aportaciones es a veces conveniente disponer de una foto tipo pasaporte del autor, que en caso necesario solicitará el director al mismo.

Todos los trabajos se enviarán tanto en disquete como en papel, este último por duplicado, en sobre de papel recio y protegiendo las fotografías mediante una cartulina a:

Secretaría de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra
Facultad de Medicina • Universidad de Navarra
Apartado 273 • 31080 Pamplona

Editor: F.J. Pardo Mindán



HISTORIA CLINICA:

Paciente mujer de 50 años con antecedentes de colitis ulcerosa que afecta a toda la longitud del colon. Se realiza colectomía total

FOTO MACROSCOPICA:

La pieza mostraba múltiples formaciones polipoides, entre las que destacaba por su tamaño (6 cm) la localización a nivel del colon trasverso. La superficie de corte muestra un eje conectivo central con quistes periféricos de 1 a 2 mm rellenos de moco. La pared del intestino se halla ligeramente engrosada de manera focal.

DIAGNOSTICO:

Pólipo inflamatorio (Colitis ulcerosa)

Dr. E. de Alava

Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria.

Editor: F.J. Pardo Mindán



HISTORIA CLINICA:

Mujer de 60 años de edad, sin antecedentes de interés. Presenta en la actualidad una tumoración parietal en hemitórax izquierdo, en conexión con una raíz nerviosa.

FOTO MACROSCOPICA:

El tumor presenta una forma ovoide de 23 mm de diámetro máximo. La superficie es lisa y brillante. Al corte, la superficie es blanquecino-grisácea, de aspecto mixoide. En relación con el tumor se puede observar una raíz nerviosa.

DIAGNOSTICO:

Neurofibroma

Dr. Panizo

Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria.

nos, sin embargo cambian algunas otras características farmacocinéticas (7, 8, 9) (Tabla I).

Los ancianos tiene una reducción del flujo hepático del 40 al 45%, un relativo aumento del tejido adiposo, y una disminución de la masa corporal que afecta al volumen de distribución (10). Tras una dosis única de 10 mg por vía oral la vida media de eliminación oscila entre 2.96-6.07 horas con una media de 4.69 h en adultos, sin embargo en ancianos la vida media de eliminación oscila entre 4.29-7.57 h con una media de 6.14 h. Este 36% de aumento de la vida media es estadísticamente significativa. El aclaramiento total plasmático de 0.39 ml/min/Kg en ancianos, es considerablemente menor que en jóvenes 0.55 ml/min/Kg, siendo del orden de un 29% menor en ancianos, diferencia también significativa.

En resumen, la eliminación de Ketorolaco disminuye con la edad, por lo que puede estar indicado un ajuste de la dosis si se utiliza en tratamiento crónico en ancianos.

Estudios clínicos

Se han realizado numerosos ensayos clínicos para estudiar la eficacia y seguridad del Ketorolaco frente a otros antiinflamatorios no esteroideos y frente a opiáceos.

Respecto al tratamiento del dolor postquirúrgico, se realizó un estudio doble ciego de dosis simple de Ketorolaco (5, 10 ó 20 mg) frente a acetaminofen (500 y 1000 mg) (11), ambos por vía oral. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Acetaminofen 1000 mg fue estadísticamente superior a Acetaminofen 500 mg.
- Ketorolaco 20 mg fue más eficaz que Acetaminofen 500 mg, Ketorolaco 5 mg y Ketorolaco 10 mg, pero no que Acetaminofen 1000 mg.

En otro estudio de dosis única, randomizado, doble ciego y con placebo se comparó la eficacia y seguridad

del Ketorolaco frente a placebo y pentazocina en un total de 160 pacientes con dolor postquirúrgico. Tras ser sometidos a algún tipo de cirugía mayor, los pacientes fueron distribuidos en 4 grupos. El primer grupo recibió una dosis i.m. de 10 mg de Ketorolaco, el segundo grupo también recibió Ketorolaco pero a dosis de 30 mg, el tercer grupo recibió 30 mg de pentazocina y el cuarto grupo recibió placebo. Los resultados obtenidos mostraron que el Ketorolaco a dosis de 30 mg fue superior al resto. La mejoría del dolor con Ketorolaco 10 mg era superior a placebo (p<0.05) a las 2, 3 y 4 horas. Se confirmó la superior eficacia de ambos regímenes de Ketorolaco comparados con pentazocina 30 mg o placebo sobre todo a las 2-8 horas tras la dosis. La incidencia de los efectos adversos, principalmente la somnolencia, fue similar en los cuatro grupos de tratamiento (12).

Otros estudios muestran que Ketorolaco en dosis de 30-90 mg im. tiene una eficacia analgésica superior a la de analgésicos opiáceos como morfina a dosis de 6-12 mg, meperidina a dosis de 50-100 mg o pentazocina a dosis de 30 mg (13). Dosis únicas de Ketorolaco de 5 a 30 mg por vía oral después de cirugía mayor muestran una eficacia prácticamente igual a la de aspirina 650 mg, paracetamol 500 ó 1000 mg, glafenina 400 mg y Naproxen 550 mg.

El Ketorolaco 10 ó 20 mg es mas eficaz que aspirina 650 mg, paracetamol 500 mg e ibuprofen 400 mg para aliviar el dolor asociado a cirugía oral (14).

Respecto al dolor muscular agudo, el Ketorolaco oral 10 mg 4 veces al día es más eficaz que ibuprofen 400 mg o paracetamol 600 mg + codeína 60 mg también 4 veces al día y diflunisal 500 mg 2 veces al día (Data on file, Syntex).

La eficacia del Ketorolaco en otros tipos de dolor como el post-parto, cancer, ciática, cólico renal... no ha sido suficientemente estudiado todavía y la limitada experiencia con el Ketorolaco en estas indicaciones no permiten ninguna conclusión suficientemente fundamentada.

Se han realizado ensayos en los que se observa que el Ketorolaco tópico en solución oftálmica reduce la irritación introcular y el edema vascular tras la extracción de cataratas e implantación de lentes. Ensayos clínicos han demostrado también que no agrava la infección micótica tras su suspensión mientras que si se exagera cuando se utiliza la dexametasona (15).

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, en que 85 pacientes con dolor moderado o severo por cáncer fueron tratados con Ketorolaco oral 10 mg, paracetamol

Tabla I

	JOVENES	ANCIANOS	INSUF RENAL	F. HEPATICO
Au(mg/L.h)	2.84	4.167	9.3	2.3
Cmax (mg/L)	0.86	0.93	0.92	0.87
tmax (h)	0.33	0.73	0.73	0.76
t1/2 (h)	4.69	6.21	9.91	4.46
Cl(L/h/kg)	0.033	0.023	0.019	0.032

600 mg + codeína 60 mg o placebo 4 veces al día durante 7 días, el Ketorolaco pareció ser menos eficaz que el paracetamol + codeína (16).

Otros estudios indican que el Ketorolaco 10-20 mg elimina el dolor de forma igual o superior a la aspirina 650 mg o paracetamol 500 mg en pacientes con dolor moderado o severo (14).

La dosis simple de Ketorolaco im de 30 mg resultó ser más eficaz que diclofenac 75 mg en dolor posttraumático. El Ketorolaco 10 mg fue al menos tan eficaz como pentazocina 30 mg (12).

Es también tan eficaz como el naproxen 550 mg en pacientes con dolor moderado o severo post-quirúrgico y produce mejor eficacia analgésica que ibuprofen 400 mg (14).

Interacciones

Como ya se ha citado el Ketorolaco se une intensamente a las proteínas plasmáticas. No obstante, debido a las bajas concentraciones plasmáticas en las que se encuentra, es improbable que pueda desplazar a otros fármacos de forma significativa.

En estudios clínicos en que se administró Ketorolaco junto a Warfarina o Heparina no se observaron cambios significativos en la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos.

Por su condición de inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, puede inhibir la eliminación renal de litio lo que conduciría a un aumento de la litemia. Puede, asimismo, reducir el efecto de los diuréticos y potenciar la toxicidad del Metotrexate. La aspirina y otros salicilatos así como el probenecid, pueden potenciar el efecto y la toxicidad del Ketorolaco.

Reacciones adversas

Los efectos indeseables relacionados con su administración en ensayos clínicos en los que se administraron hasta un total de 20 dosis de 30 mg inyectable por vía intramuscular durante un periodo de 5 días y hasta 8 dosis durante 2 días por vía intravenosa fueron:

1. Incidencia del 3-9%
 - Gastrointestinales: náuseas, dispepsia, dolor gastrointestinal.
 - SNC: somnolencia.
2. Del 1-3%
 - Gastrointestinal: diarrea
 - SNC: vértigo, cefalea, sudoración
 - Generales: edemas, dolor en el lugar de inyección.
3. Menos del 1%
 - Gastrointestinales: estreñimiento, flatulencia, sen-

sación de plenitud, alteración de las pruebas de función hepática, melenas, úlcera péptica, estomatitis, vómitos.

- Generales: astenia, mialgias.
- Hemáticas: púrpura.
- SN: Sequedad de boca, nerviosismo, parestesias, pensamientos anormales, depresión, euforia, sed excesiva, incapacidad de concentración, insomnio, vértigo.
- Respiratorio: Disnea, asma.
- Urogenital: Polaquiuria, oliguria.
- Dermatológicos: Prurito, urticaria.
- Organos de los sentidos: Disgeusia, alteraciones visuales.

Se han comunicado además otros efectos indeseables tales como fallo renal agudo, dolor en costado con/sin hematuria y/o azotemia, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, broncoespasmo, edema laringeo, hipotensión, rubor y rush cutáneo, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, convulsiones. Los únicos efectos adversos que aumentan con el tiempo (pacientes con dolor crónico que han recibido dosis de 30 mg/día durante un año) incluyen dolor abdominal (12%), dispepsia (11%) y náuseas (7%).

El Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y colágeno pero no la inducida por A.D.P. y puede prolongar el tiempo de sangría por lo que se recomienda controlar los pacientes que presenten alteraciones de la coagulación. No afecta sin embargo el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina. El efecto inhibidor de la función plaquetaria desaparece al cabo de 24-48 h de suspender el tratamiento (17).

No se recomienda su uso en analgesia obstétrica. (18). Estudios con endoscopia controlada pusieron en evidencia la aparición de una ulceración antral invasiva en 4 de 5 sujetos que recibían Ketorolaco intramuscular a dosis de 90 mg 4 veces al día durante 5 días. Sin embargo la administración intramuscular de Ketorolaco 10-30 mg 4 veces al día resultó significativamente menos lesiva para la mucosa digestiva que la aspirina administrada a dosis de 650 mg 4 veces al día (19).

¿Cuándo utilizar el Ketorolaco?

El Ketorolaco a dosis repetidas demuestra una eficacia analgésica igual o superior a otros fármacos antiinflamatorios en dolor agudo musculoesquelético.

En dolor crónico ha demostrado ser tan eficaz y bien tolerado como la aspirina.

Puede ser alternativa útil a los corticoides tópicos en pacientes sometidos a catarata extracapsular y posterior inserción de lentes intraoculares.

Son necesarios sin embargo más estudios para su empleo en otros tipo de dolor tales como en el post-parto, cancer, ciática, cólico nefrítico

Dosis y administración

Las vías de administración son tanto la vía oral como intramuscular o intravenosa. También puede usarse por vía tópica en solución oftálmica (no disponible actualmente en España).

La dosis oral recomendada es de 10 mg cada 4 ó 6 horas, no debiendo sobrepasar los 4 comprimidos al día. La duración recomendada de la terapia es de una semana.

La dosis inicial recomendada por vía i.m. es de 30 mg. seguida de dosis de 10 a 30 mg cada 4-6 horas según la intensidad del dolor. No se debe exceder la dosis de 90 mg al día.

La vía intravenosa se debe comenzar administrando dosis de 30 mg seguido de dosis de 10 a 30 mg cada 6 horas, según las necesidades.

La administración parenteral múltiple no debe exceder de 2 días, tanto para la vía i.m. como para la i.v.

Las presentaciones comerciales son para los comprimidos cajas de 10 ó 20 comprimidos de 10 mg a un coste medio de 82 pts. el comprimido. Los comprimidos contienen lactosa en su formulación.

Las formas inyectables son de 10 y 30 mg y se comercializan en cajas de 6 ampollas a un precio de 143.7 y 311.2 ptas./ampolla, respectivamente. Los inyectables contienen alcohol etílico en su formulación.

Existen, también, las presentaciones de uso hospitalario con 500 comprimidos y 100 ampollas.

BIBLIOGRAFIA

1. Buckley T and Brogeden RN. "Ketorolaco: A review of its phamacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potention". *Drugs* 1990; 39 (1): 86-109

2. Rooks WH, Maloney PJ, Shott LD, Schuler ME, Sevelius H. "The analgesic and anti-inflammatory profile of Ketorolaco and its tromethamine salt". *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11: 479-492.

3 Rooks WH, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallich MB, Shuler ME. "The analgesic and anti-inflammatory profile of + benzoyl-1,2-dihydro-3 H-pyrrolo (1,2a) pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). *Agents and Actions* 1982; 12: 684-690.

4. Roszkowski AP, Rooks WH, Tomolonis AJ, Miller LM. "Antiinflammatory and analgesic properties of D-2-16' methoxy-2'-naphthyl)- propionic acid (naproxen)". *J Pharmacol Exp Therap* 1971; 79: 114-123.

5. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, Bullingham R, Thompson JS. "The excretion of Ketorolaco tromethamine into breast milk after multiple oral dosing". *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 521-524 .

6. Mroszerck EJ, Lee FW, Combs D, Saruquist FH, Huang BC, "Ketorolaco tromethamine absorption, distribution, metabolism excretion and pharmacokinetics in animals and humans". *Drug Metab Dispos* 1987; 15: 618-626.

7. Martinez JJ, Gorg DC, Pages LJ, Fallad NS, Yee JP et al. Single dose pharmacokinetics of ketorolaco in healthy young and renal impaired subjects. *Abstract. J Clin Pharmacol* 1987; 27; 722.

8. Montoya-Iraheta C, Gorg DC, Fallad NS, Mroszczak ES, Yee JP et al. Pharmacocinetics of single dose oral and intramuscular ketorolaco tromethamine in elderly vs young healthy subjects. *Abstract. J Clin Pharmacol* 1986; 26: 545.

9. Pages LJ, Martinez JJ, Garg DC, Yee JP, Mroszczak EJ et al. Pharmacokinetics of Ketorolaco tromethamine in hepatically impaired vs young healthy subjects. *Abstract. J Clon Pharmacol* 1987; 27: 324.

10. N. Jallad, D. Garg, J. Martinez, E. Mroszczck, Weidler. "Pharmacokinetics of simple-dose oral and intramuscular Ketorolaco tromethamine in the young

and elderly". *J Clinic Pharmacol* 1990; 30: 76-81.

11. Mc Quay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES, Moore RA, Phil D. "Ketorolaco and acetaminophen for orthopedic postoperative pain". *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 89-93.

12. Estenue B, Julien M, Charleaux H, Arsac M, Arvis G and Loygne J. "Comparison of Ketorolaco, pentazocine and placebo in treating postoperative pain". *Current Ther Res* 1988; 43: 1173-1182.

13. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. "Ketorolaco tromethamine as compared with morphine sulfate treatment of postoperative pain". *Clin Pharmacol Therap* 1987; Vol 5 n+ 5.

14. Forbes JA, Butterworth GA, Kehm CK, Grodin CD, Yee JP. "Two clinical evaluations of Ketorolaco in postoperative oral surgery pain". *Abstract, Clin Pharmacol Therap* 1987; 41: 162.

15. Flach AJ, Lavelle Cj, Olander KW, Sorenson LW, Retzlaff JA. "The effect of

NUEVOS MEDICAMENTOS

Ketorolaco tromethamine solution 0.5% in reducing postoperative inflammation after cataract extraction and intraocular lens implantation". *Ophthalmology* 1988 Sept; 95: 1279-1284.

16. Sunshine A, Richman H, Cordone R, Olson N, Robisso N et al. "Analgesic efficacy and outset of oral Ketorolaco in postoperative pain". *Abstract Clin Pharmacol Therap* 1988; 43: 159.

17. Bruno JJ, Yang D, Taylor LD. "Differing effects of ticlopidine and two prostaglandin synthetase inhibitors on maximum rate of ADP induced aggregation". *Abstract Thrombosis and hemostasis* 1981; 46: 412.

18. Di. Palma JR. "Ketorolaco: an injectable NSAID" *Am Fam Physician* Jan 1991; 43(1): 207-210.

19. Lanza FL, Karlin DA, Yee JP. "A double blind placebo controlled endoscopic study comparing the mucosal injury seen with an orally and parenterally administered new nonsteroidal analgesic Ketorolaco tromethamine at therapeutic and subtherapeutic doses. *Abstract, Am J Gastroenterol* 1987; 82: 939.

20. Yee JP, Koshiver JE, Albon C, Brown CR. Comparison of intramuscular Ketorolaco tromethamine and morphine sulfate for analgesic of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 253-261.

Agrupación de Graduados

Universidad de Navarra



Edificio Central
UNIVERSIDAD DE NAVARRA
31080 Pamplona, España

Inscripciones:
Por teléfono: (948) 10 56
Por fax: (948) 10 56