

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
UNIDAD CENTRAL
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



REVISIÓN DOCUMENTAL

“USO DE KETOROLACO EN COLECISTECTOMÍA VIDEOLAPAROSCÓPICA”

Presentado por:

Dr. Edwin René Díaz Castillo

Dr. Alejandro José Umaña Fernández

Para optar al título de:

ESPECIALISTA MÉDICO EN ANESTESIOLOGÍA

Asesor:

Dr. Roberto A. Quijada Cartagena

San Salvador, 9 diciembre de 2020

CONTENIDO

Resumen	3
1. Introducción.....	5
2. Objetivos	6
3. Metodología de búsqueda.....	7
4. Glosario de términos y abreviaturas usadas.....	8
5. Descripción del problema de salud.....	10
6. Descripción de intervenciones realizadas.....	16
7. Fuentes de Información	18

RESUMEN

La medicina en todos sus ámbitos ha evolucionado, y en anestesiología los cambios son más dinámicos. Actualmente con ese avance, van surgiendo guías y protocolos de manejo específicos, tanto así que las diferentes sociedades en anestesiología las han creado para ser usadas en áreas como manejo de vía aérea difícil, protocolos de sedación, anestesia en procedimientos endoscópicos, guías de analgesia, etc.

En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), no existe una norma con recomendaciones específicas del manejo analgésico de los procedimientos que se realizan en dicha institución para el control del dolor en el perioperatorio. El criterio del anestesiólogo, por lo tanto, se ve sesgado ya sea por falta de consensos, preparación en algología por parte del anestesiólogo, o la puesta en práctica de guías de analgesia para cirugías; cayendo en sobredosificación, subutilización y mayor presencia de eventos adversos para los pacientes.

Normalmente en las salas de operaciones del Hospital General, en donde se realiza la mayor cantidad de colecistectomías laparoscópicas, se ha observado que no existe un consenso con respecto al manejo analgésico, una causa la limitada disponibilidad de fármacos analgésicos no opioides. Cada anestesiólogo es quien decide que técnica o esquema analgésico utilizar y en la mayoría de las ocasiones incurre en la utilización de opioides y ketorolaco, siendo éste último, el analgésico de tipo antiinflamatorio no esteroideo (AINE) mayormente utilizado en el perioperatorio de los pacientes para el control del dolor.

Actualmente se describen otras alternativas a la utilización del ketorolaco tanto en la forma de dosificación como otros fármacos AINEs de igual potencia, pero con un mejor perfil farmacológico.

Según la Anatomical Therapeutic Classification (ATC), el cual es un código que recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, indicación terapéutica y la estructura química; la Dosis Diaria Definida (DDD) para el ketorolaco es de 1DDD, equivalente

a 30mg. El ketorolaco, siendo el analgésico más utilizado en el postquirúrgico inmediato en los hospitales del ISSS, su utilización debería estar limitada a 1 DDD, en él o trans procedimiento quirúrgico, sin embargo se ha visto que la prescripción estándar es de 2DDD (y a veces más) por procedimiento, aumentando el riesgo de efectos adversos, y en ocasiones sin tomar en consideración la presencia de comórbidos como IRC, falla renal aguda o cumplimiento de una DDD previa; además de alternativas con menos efectos adversos y la puesta en voga de la analgesia libre de opioides en las que el paracetamol va tomando un rol muy importante por el mejor perfil de seguridad para el paciente.

Por lo anterior, la presente revisión se enfoca en la evidencia existente con respecto al uso de ketorolaco, consecuencias en su uso y recomendaciones actualizadas en el manejo de la analgesia en pacientes posterior a procedimientos quirúrgicos, en este caso colecistectomía por video laparoscopia.

INTRODUCCIÓN

Dada la amplia utilización del ketorolaco en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social en el control del dolor perioperatorio y que no existe una norma para manejo analgésico en sala de operaciones, tanto de cirugías electivas como de emergencia y que

en otros países, hospitales, escuelas o sociedades de anestesiología van creando guías o protocolos de manejo analgésico cada vez más actualizadas basados en la evidencia científica, identificando que las recomendaciones generales que se describirán están basadas en la analgesia libre de opioides o analgesia multimodal, siendo el ketorolaco una opción más no la única y con una dosis techo de hasta de 30mg, especialmente en el manejo de pacientes a quienes se les realiza un ingreso-egreso rápido; ante la observación de que la utilización del ketorolaco es de 2DDD para el control específico del dolor agudo postquirúrgico, en una de las principales cirugías que se realizan en el instituto, como la colecistectomía videolaparoscópica, tratamos de realizar un análisis de la evidencia existente respecto a su utilización ya que el ketorolaco se ha convertido en el analgésico más utilizado en el transoperatorio, dejando entredicho la dosis utilizada actualmente en el Hospital General para el manejo de la colecistectomía laparoscópica.

La presente revisión tiene por objetivo determinar la evidencia existente respecto al uso de ketorolaco en colecistectomía laparoscópica ambulatoria respecto a la dosis diaria definida y su sobredosificación en el ISSS.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la evidencia existente respecto al uso racional del ketorolaco en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital General en el año 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los esquemas o estrategias analgésicas de ketorolaco recomendados internacionalmente.

Describir los criterios para la indicación del ketorolaco en pacientes sometidos a colectistectomía laparoscópica en el Hospital General del ISSS.

Identificar los eventos adversos relacionados con la sobredosificación del ketorolaco en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital General en el ISSS.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se realizó de la siguiente manera:

- 1- Buscador: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/> Términos: Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs, Laparoscop*, Cholecystec*

Operadores: AND Filtro: En los últimos 5 años

((“Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) AND (Laparoscop) AND (Cholecystec*) Filters: in the last 5 years”*

Con 32 Resultados obtenidos, de los cuales se eligen 11 artículos a revisar, excluyendo los que tratasen AINEs que no fueran nuestro objeto de estudio.

- 2- Buscador: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/> Términos: Analgesia, Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs, Surgery.

Operadores: AND Filtro: En los últimos 5 años.

“(Analgesia) AND (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)) AND (Surgery) Filters: in the last 5 years”

Con 594 resultados obtenidos, se agrega el término “Ketorolac” para un resultado de 83, de los cuales se revisan 19, excluyendo todos los que no incluyesen el Ketorolaco como parte de su estudio o experimento.

- 3- Buscador: <https://www.cochrane.org/search/site/> Términos: Analgesia, Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs, Surgery. Ketorolac

Operadores: AND/OR Filtro: Ninguno

“(Analgesia) AND (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)) AND/OR (Ketorolac) AND (Surgery)”

Con 45 resultados obtenidos, de los cuales se eligen 7 para revisar, excluyendo los documentos repetidos en búsquedas previas.

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS USADAS

GLOSARIO

Analgesia multimodal: se refiere a la combinación de técnicas analgésicas y fármacos, las cuales poseen un efecto sinérgico o efecto aditivo con decremento del requerimiento para una medicación individual y de aquí una disminución de los efectos adversos.

Analgesia libre de opioides: surge de la evidencia de que el uso de un adyuvante reduce los requerimientos de opioides durante y después de la cirugía, siendo entonces posible la combinación de estos fármacos logre evitar todos los opioides en el transoperatorio.

Dosis diaria definida: es una medida estadística del consumo de drogas, definida por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos.

Eventos adversos: Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia. Los **eventos adversos** son leves, moderados o graves, y es posible que tengan otras causas diferentes al medicamento o la terapia que se administran. También se llama efecto **adverso**.

Sobredosificación: Se presenta cuando se toma una cantidad de algo mayor a lo normal o recomendado, a menudo una droga. Una **sobredosis** puede ocasionar síntomas graves y dañinos o la muerte.

Estudio multicéntrico: estudio clínico que se lleva a cabo en más de una institución médica.

ABREVIATURAS

AINE: analgésico antiinflamatorio no esteroideo

AINES: analgésicos antiinflamatorio no esteroideo

ATC: Anatomical Therapeutic Classification

DDD: dosis diaria definida

EVA: escala visual análoga

FDA: Food Drug Administration

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

MF: Medicina Familiar

MG: miligramo

KG: kilogramo

SF: suero fisiológico

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Dentro de la práctica clínica del anestesiólogo, el manejo del dolor agudo post quirúrgico representa un reto particular, presenta la necesidad de adoptar distintas estrategias para suplir las necesidades analgésicas y molestias coadyuvantes de cada paciente. La cirugía abdominal laparoscópica implica distintos beneficios, sobre todo porque evita la necesidad de realizar incisiones en la pared abdominal, con mejoría de la función pulmonar y menor dolor post operatorio comparado con técnicas abiertas. (1) Pese a estas ventajas, el dolor posterior a la cirugía, los tiempos de estancia intrahospitalaria y el retorno a actividades cotidianas han mostrado resultados conflictivos.

La colecistectomía por videolaparoscopia es uno de los procedimientos más comunes en las salas de operaciones en el mundo, estimando solamente en Estados Unidos más de 500,000 al año. (2) Como en toda cirugía, existen distintos protocolos de manejo que intentan estandarizar las estrategias quirúrgicas, anestésicas y analgésicas. Tomando de ejemplo, en el Hospital General de Zona y MF Núm. 76 del IMSS, en el Estado de México, se utilizan 1mg/kg de Ketorolaco al término de la inducción anestésica, y el uso de infiltrado de los puertos de laparoscopia, y uso de opioides de rescate con nalbufina de manera estandarizada (3). En el departamento de Cirugía General del Hospital de Torre Vieja en España, se emplea un protocolo basado en dexketoprofeno 50mg IV/100 SF/8hr + Paracetamol 1g/8hr, coadyuvado con metoclopramida postoperatoria. (4) El protocolo de analgesia para colecistectomías del Complejo hospitalario de Jaén en el servicio de Cirugía ambulatoria consiste en paracetamol 1gr + metamizol 2gr IV asociando dexketoprofeno 50mg de rescate en caso de que presentara EVA ≥ 5 y metoclopramida 10mgr si náuseas y/o vómitos. (5)

Se puede apreciar que, aunque el manejo de los distintos nosocomios varía, el abordaje multimodal analgésico está presente en cada uno de los mismos. El uso de una combinación de opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y coadyuvantes. De estos, el enfoque de esta

revisión será el uso de AINES, específicamente del Ketorolaco, el más utilizado en el sistema médico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS).

Aunque no exista un protocolo establecido para el manejo del dolor peri y post operatorio en el ISSS, la práctica nos ha enseñado que el manejo más usual consiste en el uso de un opioide endovenoso, acompañado de un AINES, siendo siempre el Ketorolaco a dosis de 60mg en dosis única en bolus durante el perioperatorio. Esta práctica ha sido el objeto de nuestra atención debido a que, al evaluar la literatura sobre el uso del Ketorolaco en el perioperatorio durante las cirugías, observamos que las dosis utilizadas varían usualmente con la selección de una cantidad menor, además de describir complicaciones asociadas al uso de dosis más altas. (6) (7) (6) (8)

A fin de poder estudiar y analizar los usos de medicamentos en cuanto a dosis y prescripción, existen diseños de estudios farmacoepidemiológicos, de tipo utilización de fármacos (DUR), (9) utiliza la Anatomical Therapeutic Classification (ATC) como sistema de clasificación y la Dosis Diaria Definida (DDD) como unidad de medida. (10)

El sistema de clasificación ATC agrupa las sustancias médicas activas según el órgano o sistema sobre el que actúan y según sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas. El DDD es una unidad de medida y está vinculado al código ATC. La definición de la DDD es: La dosis de mantenimiento promedio asumida por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos.(10) El AINES Ketorolaco según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la guía de clasificación de medicamentos de ATC/DDD define su indicación para uso intravenoso con dosis prescrita máxima de 30mg, así mismo como la dosis para vía oral en 30mg.(11)

Se sabe que los AINE tienen una "dosis máxima" es decir, una dosis a la que se alcanza el máximo beneficio analgésico; dosis más altas no proporcionarán más alivio del dolor. (12) (13) Se pueden administrar dosis más altas de ketorolaco cuando el efecto antiinflamatorio de los

AINE es deseable, pero es probable que causen más efectos adversos. Los datos disponibles describen el analgésico con dosis máxima de ketorolaco de 10 mg en todas las formas de dosificación. Sin embargo, investigaciones varias y la mayoría de los proveedores de atención médica en la práctica actual usan dosis más altas, de 20 a 60 mg para el manejo del dolor post operatorio inmediato. La etiqueta de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. proporciona para una dosis máxima de 60 mg/d. (13)

En un estudio controlado aleatorizado en el hospital de Northwestern Chicago determina que una dosis de 10 mg de ketorolaco es tan eficaz como dosis más altas para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo en pacientes en el servicio de urgencias. (Nivel de evidencia = 1b) (12) haciendo énfasis en que dosis más altas a esta podrían únicamente aumentar sus efectos adversos en vez de abonar al efecto analgésico deseado.

Estas dosis frecuentemente descritas ya han sido materia de revisión en otras latitudes; en España se realizó una revisión por riesgos en el uso de medicamentos de diferentes antiinflamatorios, ketorolaco incluido, donde se acuerda ser más rigurosos con las dosis a utilizar y máximo de prescripción del medicamento, debido a que hubo un estudio epidemiológico donde evidenciaron un aumento moderado de riesgo de infarto agudo al miocardio para algunos AINE, sobre todo en dosis alta. (14) (15)

Los efectos adversos del uso desmedido de los AINES están bien descritos. Para el ketorolaco trometamina, su fabricante, dentro de la información que provee sobre el medicamento, reconoce que no muestra mayor beneficio en concentraciones por encima de los 40mg y sí muestra mayores efectos adversos. También describe que en pacientes adultos la dosis inicial debe ser de 30 mg seguidos de no más de 15 mg subsecuentes cada 3 horas. Entre los efectos adversos del fabricante está el sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, lesión renal aguda, riesgo cardiovascular. (16)

Tenemos entonces la disyuntiva de prescripción, ya que los libros de texto tanto en situaciones de emergencia como en cirugía electiva, la dosis de Ketorolaco descrita es de 3 a 6 veces más alta que la dosis techo de la misma, aún sobre lo descrito en la prescripción de la FDA .(17) (18) En lugar de las dosis descritas en los últimos 5 años por la literatura con una dosis techo de 10mg. (13) (12) (18) (19). En un estudio con n=1505 pacientes, multicéntrico realizado en Europa, donde se buscó asociar el riesgo de sangrado de tubo digestivo superior con distintos AINES, se identificó que el Ketorolaco fue el único AINE con un riesgo relativo arriba de 10.0 utilizado, en dosis moderadas a bajas, de 15 a 20 mg. (20)

Al ser comparado con otros AINES, el Ketorolaco por si solo presenta un riesgo relativo aumentado a sangrado de tubo digestivo superior, en pacientes sin antecedentes previos de úlcera péptica utilizando dosis por debajo de la diaria definida, con RR de 20.0 y 28.1 y con un RR de 10.1 con dosis bajas, dejando en evidencia que la práctica sugerida del uso del Ketorolaco a dosis muy por encima de su techo analgésico predispone a el aparecimiento más frecuente de efectos adversos en pacientes hospitalizados. (20) Así como se ha demostrado eventos descritos de hemorragia severa post operatoria asociadas a mono dosis elevada (60 mg) de Ketorolaco transquirúrgico (21)

Aún en escenarios de dolor agudo con una Escala Visual Análoga (EVA) de 7 puntos o más, se comparan las dosis de 10mg, 15mg y 30mg de Ketorolaco y se ha observado que no hay diferencias en la respuesta analgésica de los pacientes, mostrando equipotencia en las 3 dosis distintas. (22) (18). El aumento de sangrado evidenciado por el uso de dosis elevadas, sobre todo relacionado a sangrado transoperatorio o post operatorio, es uno de los efectos adversos que más se temen en las cirugías. (21) (23)

No podemos negar los beneficios que se han demostrado del uso de Ketorolaco a las dosis prescritas de 30 mg y 60 mg, aunque siempre se puede hacer mención que estos estudios usualmente toman únicamente el beneficio analgésico del medicamento y no sus efectos adversos. (24) (25) (26) Esta práctica se ha generalizado en nuestros centros de atención,

administrando 60 mg en bolus en el perioperatorio y luego 30 mg subsecuente en el servicio de ingreso a una razón de cada 8 horas.

Con lo antes expuesto, se formula una pregunta cuya respuesta sería el cambio de un dogma de años, ¿Estaremos utilizando una sobredosis de Ketorolaco sin proveer mayores beneficios al paciente y exponiéndolo a más efectos adversos? ¿Qué otras alternativas tenemos de coadyuvancia para no depender únicamente del opioide y del AINES? ¿Cómo podemos medir el impacto de nuestro uso racional de medicamentos en la calidad de atención al paciente?

Una de las estrategias que se está adoptando en los últimos años es la analgesia libre de opioides, cuyo principio se basa en disminuir e incluso eliminar el opioide en la técnica anestésica y analgésica de las cirugías. Describiendo múltiples beneficios con ella, además de seguridad del paciente en contexto de cirugías específicas como las de origen oncológico. (27) Siendo todos estudios recientes, donde reconocen que el opioide sigue siendo el pilar principal de analgesia, los datos demuestran que la manera en que se logra disminuir el uso mediante el uso adecuado de los AINES y coadyuvantes. (28)

Por tanto, consideramos que es de mucha importancia valorar una readecuación de las dosis de AINES que utilizamos en nuestras salas de operaciones, con el fin de poder adoptar nuevas estrategias analgésicas manteniendo la seguridad de los pacientes que se someten a cirugía.

En el manejo del dolor postoperatorio, el ketorolaco ha sido comparado con el paracetamol en cuanto a su eficacia para disminuir el dolor en escenarios clínicos y su impacto en el consumo de opioides, utilizando siempre dosis de 10 mg para el Ketorolaco y 1000 mg para el paracetamol (29) o bien comparado con Ketorolaco a dosis de 15 mg (30) mostrando adecuada eficacia a estas dosis, con pocos efectos adversos y menor consumo de morfina.

Debido a que no contamos con paracetamol IV en nuestro hospital, la analgesia multimodal que se ofrece en nuestro centro para las cirugías laparoscópicas se ve limitada al uso de los mismos medicamentos, Ketorolaco, un opioide endovenoso y algún adyuvante como dexametasona. En el marco del manejo de la cirugía laparoscópica, la literatura es concluyente en que el uso del

Ketorolaco es una de las herramientas universalmente utilizada a dosis no superiores de 30 mg.

(31) (32) (33)

Aunque la literatura específica para las cirugías de colecistectomía por videolaparoscopia sea limitada en cuanto a materia del uso de AINES en su perioperatorio, se puede extrapolar los datos y prácticas de aquellos procedimientos abdominales que son similares en técnica. (34) La experiencia ha demostrado que la incidencia del sangrado de tubo digestivo superior y la enfermedad renal crónica en este país son de las principales causas de consulta en el tercer nivel de atención, y el uso desmedido de los AINES en la práctica diaria puede abonar a que estas entidades sean más comunes.(6) (35) (36)

DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES REALIZADAS

RECOMENDACIONES:

Se realizan las siguientes recomendaciones generales, a partir de la información expuesta:

1. Hacer una concientización general en el personal que administra anestesia sobre la dosificación racional del ketorolaco de forma que no se exceda de 30mg por dosis en colecistectomía laparoscópica.
2. Se recomienda la incorporación en el listado oficial de medicamentos analgésicos de tipo AINEs que presentan mejor perfil farmacológico para los pacientes, principalmente el paracetamol, para el manejo analgésico perioperatorio.
3. Evaluar el uso de nuevas técnicas y/o esquemas de analgesia libre de opioides entre el personal que brinda servicios anestésicos tomando como base para su dosificación la dosis diaria definida.
4. Incluir en el Plan de Ejecución de la formación de residentes de anestesiología un componente sobre algología en la formación de los nuevos profesionales.

CONCLUSIONES

El ketorolaco se está usando de forma estándar actualmente en dosis de 60mg IV en el perioperatorio para colecistectomía laparoscópica en el Hospital General del ISSS, mientras que la evidencia actual recomienda el uso de una dosis techo de hasta 30mg que corresponde a 1DDD según el ATC ya que se ha visto que una mayor dosificación se asocia a una mayor incidencia de eventos adversos y no necesariamente a mayor control del dolor postquirúrgico. Además, concluimos que la evidencia actual recomienda en aquellas situaciones en las que no ha habido un adecuado control del dolor, se implementen nuevas técnicas como la analgesia multimodal y en las cirugías con ingreso-egreso menor de 48 la implementación de analgesia libre de opioides dando como alternativas otros tipos de AINEs con un perfil farmacológico mejor que el ketorolaco. Dado que la institución cuenta al momento sólo con ketorolaco, concluimos que el ISSS tiene la factibilidad mediante educación continua de mejorar la prescripción del ketorolaco como analgésico en el perioperatorio de forma tal que no sobrepase de 30mg, en quienes no presentan contraindicación para su uso, mejorando la seguridad del paciente.

FUENTES DE INFORMACION

1. Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* marzo de 2000;87(3):273-84.
2. Kapoor T, Wrenn SM, Callas PW, Abu-Jaish W. Cost Analysis and Supply Utilization of Laparoscopic Cholecystectomy. *Minim Invasive Surg.* 10 de diciembre de 2018;2018:1-5.
3. López-Maya L, Lina-Manjarrez F, Díaz-Peralta A, Lina-López LM. Disminución del dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica. Ropivacaína cutánea e intraperitoneal (antes vs después) de la incisión y neumoperitoneo. *Rev Mex Anesthesiol.* 2011;34(4):251-9.
4. Jiménez Fuertes M, Costa Navarro D. Colecistectomía laparoscópica ambulatoria y control del dolor postoperatorio: presentación de una serie de 100 casos. *Cir Esp.* 1 de marzo de 2015;93(3):181-6.
5. UGC Cirugía General. Complejo Hospitalario de Jaén, Reguera Teba A, Llácer Pérez C, Ruiz Marín C, Madero Morales MA, Capitán Vallvey JM. Effect of multimodal analgesia in laparoscopic colecistectomy in outpatient regime. *Actual MEDICA.* 31 de agosto de 2017;102(801):76-9.
6. Kim J, Lee J, Shin CM, Lee DH, Park B-J. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000133.
7. Reinhart DI. Minimising the adverse effects of ketorolac. *Drug Saf.* junio de 2000;22(6):487-97.
8. Maslin B, Lipana L, Roth B, Kodumudi G, Vadivelu N. Safety Considerations in the Use of Ketorolac for Postoperative Pain. *Curr Drug Saf.* 2017;12(1):67-73.
9. Blundell DB. Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. 2001;6.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology,.pdf.
11. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01AB15
12. Shrikant Kulkarni N. No Added Benefit with Higher Doses of Ketorolac for Treatment of Acute Pain in the Emergency Department. *Am Fam Physician.* 15 de agosto de 2017;96(4):262.
13. Lyon C, Claus LW, Jarrett JB, Stevermer JJ. PURLs: Less is more when it comes to ketorolac for pain. *J Fam Pract.* enero de 2019;68(1):41-2.
14. NI_2006-07_AINE.pdf [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-07_AINE.pdf

15. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 3 de junio de 2006;332(7553):1302-8.
16. 019645s0191bl.pdf [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/019645s0191bl.pdf
17. Tintinalli: Tintinalli's Emergency Medicine Manual... - Google Académico [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Tintinalli%27s%20Emergency%20Medicine%20Manual&author=J.E.%20Tintinalli&publication_year=2012
18. Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, Pushkar I, Hossain R, Drapkin J, et al. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. agosto de 2017;70(2):177-84.
19. Nezafati S. Comparison of Pain Relief from Different Intravenous Doses of Ketorolac after Reduction of Mandibular Fractures. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2017 [citado 12 de noviembre de 2020]; Disponible en: http://jcd.r.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=9&page=PC06&issn=0973-709x&id=10558
20. García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 12 de enero de 1998;158(1):33-9.
21. RuDusky BM. Severe Postoperative Hemorrhage Attributed to Single-Dose Parenteral Ketorolac-Induced Coagulopathy. *Angiology*. 1 de diciembre de 2000;51(12):999-1002.
22. Carpenter CR. In patients in the emergency department with acute pain, 10, 15, and 30 mg of ketorolac did not differ for pain relief. *Ann Intern Med*. 18 de 2017;166(8):JC44.
23. Sakamoto Y, Fujikawa T, Kawamura Y. Safety of elective laparoscopic cholecystectomy in patients with antiplatelet therapy: Lessons from more than 800 operations in a single tertiary referral institution. *Asian J Endosc Surg*. enero de 2020;13(1):33-8.
24. De Oliveira GS, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg*. febrero de 2012;114(2):424-433.
25. Schug SA, Chong C. Pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. diciembre de 2009;22(6):738-43.
26. Jankovic RJ, Visnjic MM, Milic DJ, Stojanovic MP, Djordjevic DR, Pavlovic MS. Does the addition of ketorolac and dexamethasone to lidocaine intravenous regional anesthesia improve postoperative analgesia and tourniquet tolerance for ambulatory hand surgery? *Minerva Anesthesiol*. octubre de 2008;74(10):521-7.
27. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. mayo de 2019;74(5):651-62.

28. Fiore JF, Olleik G, El-Kefraoui C, Verdolin B, Kouyoumdjian A, Alldrit A, et al. Preventing opioid prescription after major surgery: a scoping review of opioid-free analgesia. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):627-36.
29. Truelove EC, Urrechaga E, Fernandez C, Fowler JR. Prospective, Double-blind Evaluation of Perioperative Intravenous Acetaminophen and Ketorolac for Postoperative Pain and Opioid Consumption After Endoscopic Carpal Tunnel Release: HAND [Internet]. 19 de febrero de 2020 [citado 13 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1558944720906501>
30. Rakowski JA, Holloway RW, Ahmad S, Jeppson CN, James JA, Ghurani GB, et al. A prospective randomized trial of intravenous ketorolac vs. acetaminophen administered with opioid patient-controlled analgesia in gynecologic surgery. *Gynecol Oncol.* 2019;155(3):468-72.
31. Govindarajan R, Ghosh B, Sathyamoorthy MK, Kodali NS, Raza A, Aronsohn J, et al. Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management of laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* diciembre de 2005;1(6):530-5; discussion 535-536.
32. Kim JT, Sherman O, Cuff G, Leibovits A, Wajda M, Bekker AY. A double-blind prospective comparison of rofecoxib vs ketorolac in reducing postoperative pain after arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth.* septiembre de 2005;17(6):439-43.
33. Vadivelu N, Chang D, Helander EM, Bordelon GJ, Kai A, Kaye AD, et al. Ketorolac, Oxymorphone, Tapentadol, and Tramadol: A Comprehensive Review. *Anesthesiol Clin.* junio de 2017;35(2):e1-20.
34. White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* marzo de 2002;94(3):577-85.
35. Campsen J, Call T, Allen CM, Presson AP, Martinez E, Rofaiel G, et al. Prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing an ERAS pathway with ketorolac and pregabalin versus standard of care plus placebo during live donor nephrectomy for kidney transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2019;19(6):1777-81.
36. Tabrizian P, Giacca M, Prigoff J, Tran B, Holzner ML, Chin E, et al. Renal Safety of Intravenous Ketorolac Use After Donor Nephrectomy. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif.* 2019;29(3):283-6.