

**Esmisen<sup>®</sup>**  
*Fusión que restablece*

MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO

**Esmisen**  
**Monografía del producto**

Copyright © 2011 Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.  
Andrés Bello 45, piso 10, 20, 21  
Colonia Chapultepec Polanco  
11560 México, D.F.  
Tel. 52 80 49 99

Editado por Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta monografía está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación, o transmitida en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico incluyendo fotocopias, sin autorización previa del autor.

ISBN: 978-607-443-248-0

Impreso en México



Ketorolaco trometamina más vitaminas **B1** **B6** **B12**

# Esmisen<sup>®</sup>

*Fusión que restablece*

## Contenido

DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO, FORMA FARMACÉUTICA, INCLUYENDO LA FÓRMULA ESTRUCTURAL	4
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	7
FARMACODINAMIA	7
FARMACOCINÉTICA	9
ESTUDIOS PRECLÍNICOS	13
ESTUDIOS CLÍNICOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD	18
INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y POSOLOGÍA	23
SEGURIDAD	24
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO	25
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	28
RESUMEN Y CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS	36

# FORMA FARMACÉUTICA Y FÓRMULA

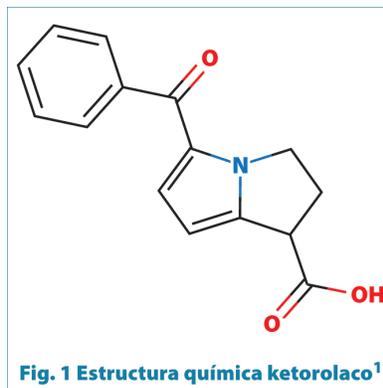
## Cada tableta contiene:

Ketorolaco trometamina	5 mg
Tiamina (B <sub>1</sub> )	50 mg
Piridoxina (B <sub>6</sub> )	50 mg
Cianocobalamina (B <sub>12</sub> )	1 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

# DESCRIPCIÓN

## *Ketorolaco*

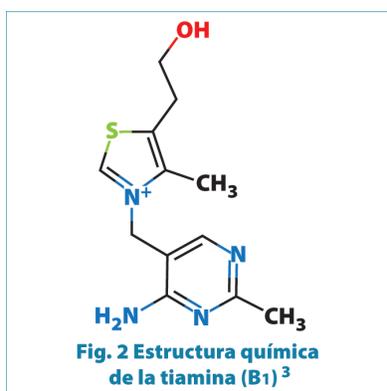
Ketorolaco es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con potente actividad analgésica y moderada actividad antiinflamatoria, se administra como sal de trometamina en forma oral, intramuscular e intravenosa.



Ketorolaco está químicamente relacionado a la indometacina y al tolmentin. Es una mezcla racémica de los enantiómeros formas (-) S y (+) R, siendo la forma S la que tiene la actividad analgésica.<sup>1,2</sup>

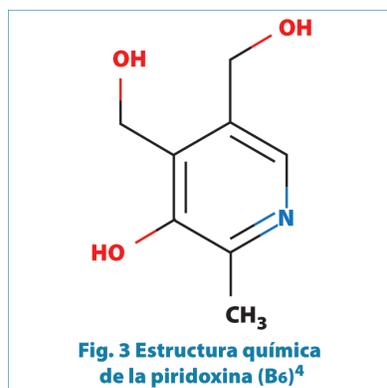
### Tiamina (B<sub>1</sub>)

La tiamina, también conocida como vitamina B<sub>1</sub>, es un compuesto incoloro con fórmula química C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>OS. Es soluble en agua y en glicerina. La tiamina se descompone si se calienta. La tiamina fue descubierta en Japón por Umetaro Suzuki al investigar cómo el arroz curaba a los pacientes con Beriberi. La tiamina también juega un papel importante en ayudar al organismo a convertir los carbohidratos y la grasa en energía. Es esencial para el crecimiento normal y el desarrollo y ayuda a mantener el funcionamiento apropiado del corazón y de los sistemas nervioso y digestivo. La tiamina no se almacena en el organismo; sin embargo, una vez absorbida la vitamina se concentra en el tejido muscular.<sup>3</sup>



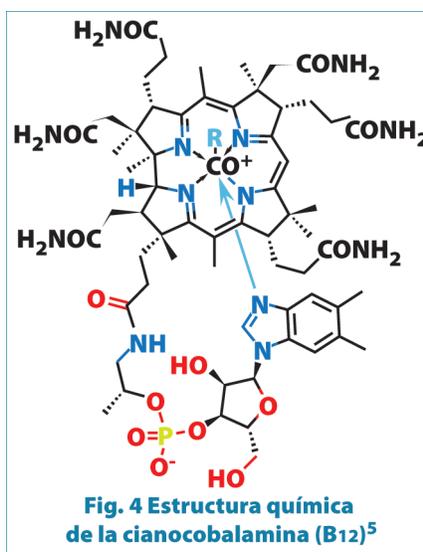
### Piridoxina (B<sub>6</sub>)

La piridoxina es una forma 4-metanol de la vitamina B<sub>6</sub> y se convierte en el cuerpo en piridoxal 5 fosfato. El piridoxal 5 fosfato es una coenzima para la síntesis de aminoácidos, neurotransmisores (serotonina, norepinefrina), fosfolípidos, ácido aminolevulinico.<sup>4</sup> La vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) es una vitamina soluble en el agua, usada en la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> y la neuropatía periférica en aquellos que están recibiendo tratamiento con isoniazida. Estudios en humanos han demostrado que la deficiencia de la vitamina B<sub>6</sub> afecta las respuestas celular y humoral del sistema inmune.<sup>4</sup>



### Cianocobalamina (B<sub>12</sub>)

La cianocobalamina comúnmente conocida como vitamina B<sub>12</sub>, es la vitamina más compleja químicamente de todas las vitaminas.<sup>5</sup> También se le conoce como cobalamina debido a que en su estructura química se encuentra cobalto. Su papel es esencial en la síntesis de la hemoglobina y en el funcionamiento del sistema nervioso, el corazón y el cerebro.<sup>5</sup>



A la asociación de las vitaminas del grupo B: tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) y cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), se conoce también con el nombre de vitaminas neurotropas o complejo B. El complejo B ha evidenciado un efecto antinociceptivo en diversos modelos de dolor, y se ha demostrado que el efecto de una combinación de estas vitaminas resulta superior al efecto ejercido por cada una de las vitaminas individualmente. Las investigaciones electrofisiológicas realizadas indican que el mecanismo de la analgesia, se debe a una influencia directa sobre las vías de transmisión nociceptiva en la médula espinal o en el tálamo.<sup>6</sup>

La formulación de **Esmisen®** consiste en la combinación de ketorolaco un antiinflamatorio no esteroideo con potente acción analgésica periférica, y el complejo B neurotrópico (vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub>), que además de su acción antineurítica es capaz de aumentar la actividad antinociceptiva de diversos AINEs.<sup>7</sup>

# PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## FARMACODINAMIA

### *Ketorolaco trometamina*

Ketorolaco trometamina es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que muestra actividad analgésica en modelos animales. El mecanismo de acción de ketorolaco como otros AINEs es la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa y por tanto de la síntesis de las prostaglandinas. A pesar de poseer actividad antipirética y antiinflamatoria, a las dosis analgésicas el efecto antiinflamatorio del ketorolaco es menor que el de otros AINEs. Ketorolaco trometamina se puede administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa.<sup>8</sup>

En modelos animales ketorolaco mostró ser hasta 800 veces más potente que ácido acetilsalicílico (peso por peso). En todos los ensayos ketorolaco fue también más potente que la indometacina y el naproxeno y demostró igual o mayor potencia que la fenilbutazona.<sup>2</sup>

La actividad biológica de ketorolaco trometamina está relacionada a la forma S. Ketorolaco trometamina no tiene propiedades sedantes o ansiolíticas y no produce efectos significativos sobre el SNC. El efecto analgésico máximo de ketorolaco trometamina ocurre dentro de las primeras dos o tres horas después de su administración. No es un opiáceo y no tiene, por lo tanto, efectos conocidos sobre los receptores opiáceos centrales. No posee efectos intrínsecos sobre la respiración y no incrementa la depresión respiratoria ni la sedación relacionada con los opiáceos.<sup>8</sup>

### *Tiamina (Vitamina B<sub>1</sub>)*

Las vitaminas solubles en agua son ampliamente distribuidas en plantas y animales. Se absorben en el hombre por mecanismos de difusión y transporte activo. Estas vitaminas son estructuralmente diversas (derivados del azúcar, piridina, purinas, pirimidina, complejos ácido orgánicos y nucleótidos) y actúan como coenzimas, como agentes reductores-oxidantes posiblemente como agentes mitocondriales. La tiamina se distribuye en todos los tejidos. La mayor concentración ocurre en el hígado, cerebro, riñón y corazón. La tiamina se combina con el adenosín trifosfato (ATP) para formar la coenzima pirofosfato de tiamina (PPT), también conocido como cocarboxilasa. Su papel en el metabolismo de los carbohidratos es la descarboxilación del ácido pirúvico en la sangre y de los cetoácidos en acetaldehídos y dióxido de carbono. Los niveles altos de ácido pirúvico en la sangre indican deficiencia de vitamina B<sub>1</sub>.

El requerimiento de tiamina es mayor cuando el contenido de carbohidratos en la dieta es alto. La depleción de vitamina B<sub>1</sub> en el organismo puede ocurrir después de aproximadamente tres semanas de una ausencia total de tiamina en la dieta.<sup>9</sup> La deficiencia de tiamina puede afectar el sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular y causa polineuritis con defectos motores y sensitivos.<sup>9</sup>

### *Piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>)*

Piridoxina es uno de los tres compuestos similares que pueden ser considerados como vitamina B<sub>6</sub>; los otros dos son piridoxal y piridoxamina. En los humanos se requiere un aporte exógeno de vitamina B<sub>6</sub> para el metabolismo de los aminoácidos; esta vitamina está también implicada en el metabolismo de lípidos y carbohidratos. La piridoxina, piridoxal y piridoxamina se convierten en la forma activa de la vitamina que actúa en una amplia variedad de reacciones del metabolismo intermedio (aminoácidos, glucógeno, síntesis de ácidos nucleicos, hemoglobina, esfingomielina, y otros esfingolípidos y síntesis de neurotransmisores, serotonina, dopamina y norepinefrina).<sup>4</sup> La forma activa de la vitamina está implicada en la transaminación de los aminoácidos y en la conversión de triptófano a niacina. Además la piridoxina parece ser esencial en la síntesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el SNC.<sup>10</sup>

### *Cianocobalamina (Vitamina B<sub>12</sub>)*

El aporte exógeno de vitamina B<sub>12</sub> se requiere para la síntesis de nucleoproteínas y mielina, la reproducción celular y el crecimiento normal y mantenimiento de la eritropoyesis normal. Las células caracterizadas por una rápida división (células epiteliales, células mieloides) son las que precisan una mayor cantidad de esta vitamina. La vitamina B<sub>12</sub> puede convertirse en coenzima B<sub>12</sub> en los tejidos y como tal es esencial en la conversión de metilmalonato a succinato y en la síntesis de metionina a partir de homocisteína, una reacción que también requiere folato.<sup>6</sup>

### **Esmisen®**

**Esmisen®** es la combinación de un antiinflamatorio no esteroide con potente acción analgésica periférica, cuyo mecanismo de acción es inhibir la ciclooxigenasa y por lo tanto la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico lo que se traduce en el bloqueo de la generación del impulso doloroso y el complejo neurotrópico conformado por vitaminas B que independientemente de su acción antineurítica son capaces de aumentar la actividad antinociceptiva de diversos AINEs.<sup>7</sup>

En un estudio de farmacocinética y efecto analgésico de la combinación de ketorolaco en combinación con vitaminas B, al realizar la evaluación del efecto de ketorolaco potenciado por las vitaminas se pudo observar que las vitaminas fueron capaces de potenciar el efecto del ketorolaco ya que los efectos obtenidos en la mayor parte de los parámetros evaluados se presentaron más rápidamente y alcanzaron efectos superiores sin ocasionar cambios importantes en su farmacocinética. Al obtener un buen alivio del dolor con menos dosis de ketorolaco redundó en una mayor seguridad al tener menos riesgo de efectos secundarios.<sup>11</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### *Ketorolaco*

Ketorolaco trometamina se absorbe rápida y completamente por vía oral y parenteral. Después de la administración oral con alimentos de una dosis de 10 mg, la concentración plasmática máxima fue de 0.7 - 1.1 µg/ml y en ayunas la concentración plasmática máxima promedio fue de 2.4 µg/ml.<sup>4</sup> El tiempo para la concentración máxima ( $t_{max}$ ) en voluntarios sanos posterior a una administración intramuscular es de 45 - 50 minutos. La biodisponibilidad de ketorolaco es de 80% aproximadamente después de la administración oral.<sup>2,8,12</sup>

La vida media del medicamento es de aproximadamente 5 horas en adultos y de 7 horas en el anciano ( $\geq 65$  años).<sup>1</sup>

La influencia de la edad y la función hepática y renal sobre la eliminación y la vida media puede observarse en la siguiente tabla que muestra valores medios de dichos parámetros, estimados tras dosis únicas intramusculares de 30 mg:<sup>8</sup>

	<b>Depuración total (l/h/Kg)</b>	<b>Vida media (horas)</b>
Voluntarios sanos	0.023	5.3
Pacientes con insuficiencia hepática	0.029	5.4
Pacientes con insuficiencia renal	0.016	9.6
Pacientes sometidos a diálisis	0.016	13.6
Pacientes ancianos (edad media 72 años)	0.019	7.0

La farmacocinética del ketorolaco en el hombre (oral, IM o IV) después de dosis únicas o múltiples (dentro de las dosis recomendadas) es lineal, alcanzándose niveles estacionarios tras su administración 4 veces al día.<sup>12</sup>

El ketorolaco atraviesa la placenta aproximadamente hasta un 10% y ha sido detectado en la leche materna en bajas concentraciones.<sup>2,8</sup>

Ketorolaco se une en un 99% a las proteínas plasmáticas, se metaboliza ampliamente a nivel hepático por conjugación con ácido glucurónico y por hidroxilación. El ketorolaco y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal (92%), aproximadamente el 40% como metabolitos y 60% como ketorolaco inalterado y por heces (6%).<sup>2,8, 12</sup>

### **Complejo B**

Tiamina, piridoxina y cianocobalamina pertenecen al grupo de las llamadas vitaminas hidrosolubles. Después de la administración oral, la absorción de vitamina B<sub>6</sub> se produce exclusivamente por difusión y la de las vitaminas B<sub>1</sub> y B<sub>12</sub>, principalmente por medio de mecanismos de transporte activos. Cuando estos se encuentran saturados, se asimilan adicionalmente por difusión. Así pues, un incremento del aporte vitamínico conlleva a una mayor cantidad de vitaminas en el organismo, aunque a mayor dosificación, el índice porcentual de absorción disminuye. Es posible, por tanto incrementar las concentraciones plasmáticas de vitaminas mediante el aporte por vía oral.<sup>6,10</sup>

### **Tiamina (B<sub>1</sub>)**

Después de la administración oral de pequeñas dosis, el hidrocloreto de tiamina se absorbe completamente; sin embargo, la absorción es un proceso activo y la cantidad total absorbida después de la administración de altas dosis se limita a aproximadamente 4 - 8 mg. La absorción intestinal de tiamina disminuye en pacientes con cirrosis o malabsorción. La tiamina se distribuye ampliamente en todos los tejidos. La cantidad almacenada se estima en aproximadamente 30 mg, con 1 mg/día de intercambio. Aproximadamente 100 - 200 µg de tiamina se distribuyen diariamente a la leche materna en una dieta normal. La tiamina se metaboliza en el hígado de los animales. Se han identificado varios metabolitos urinarios en humanos. Después de la administración de dosis fisiológicas aparece poca cantidad o ninguna de tiamina no metabolizada, sin embargo después de la administración de dosis altas, se excreta tanto tiamina no metabolizada como sus metabolitos cuando se satura la acumulación en tejidos.<sup>3,9</sup>

### ***Piridoxina (B<sub>6</sub>)***

Se absorbe completamente por el tracto gastrointestinal después de su administración oral. Se almacena preferentemente en el hígado y en menor cantidad en el músculo y cerebro. La cantidad total almacenada en el cuerpo se estima en 16 - 27 mg. El piridoxal y el fosfato de piridoxal, principales formas de la vitamina en sangre, se unen ampliamente a proteínas plasmáticas. El piridoxal atraviesa la placenta y la concentración plasmática en feto es 5 veces mayor que la concentración plasmática materna. La concentración de vitamina en la leche materna es aproximadamente 240 ng/ml después de una administración materna de 2.5 - 5 mg/día. La vida media es de 15 - 20 días. En el hígado el piridoxal se oxida a ácido 4-piridóxico y se excreta por orina. En pacientes con cirrosis, la velocidad de degradación puede aumentar. El piridoxal se elimina por hemodiálisis.<sup>6,13</sup>

### ***Cianocobalamina (B<sub>12</sub>)***

La vitamina B<sub>12</sub> se absorbe de manera irregular en el intestino delgado distal después de la administración oral. La cianocobalamina se absorbe rápida y cuantitativamente de los sitios de inyección intramuscular y subcutánea; Los niveles en plasma del compuesto alcanzan su máximo en 1 hora después de la administración IM.<sup>14</sup> En el estómago la vitamina libre se une al factor intrínseco (FI), que es una glicoproteína secretada por la mucosa gástrica necesaria para la absorción activa de ésta en el tracto gastrointestinal. El complejo vitamina B<sub>12</sub>-FI pasa al intestino, donde la mayor parte del complejo es retenido en receptores específicos de la pared del íleon antes que se absorban fracciones de vitamina. Para esta unión a los receptores es necesaria la presencia de calcio y un pH alto de aproximadamente 6 (5.4 - 8). El mecanismo de transporte se satura con 1.5 - 3 µg de vitamina B<sub>12</sub>; sin embargo se pueden absorber cantidades adicionales de la vitamina independientemente del FI por difusión pasiva a través de la pared intestinal. Este mecanismo de difusión pasivo solo adquiere importancia en presencia de cantidades de vitamina B<sub>12</sub> mucho mayores (al menos 1 mg) que el consumo dietético normal (5 - 15 µg). La vitamina B<sub>12</sub> se distribuye en el hígado y otros tejidos, incluida la placenta. Se distribuye en la leche materna en concentraciones que se corresponden a las plasmáticas. La cantidad total almacenada de vitamina B<sub>12</sub> en un individuo sano se estima entre 1 - 11 mg, con una media de 5 mg y entre el 50 - 90% se almacena en el hígado. La vitamina B<sub>12</sub> es capaz de convertirse en forma de coenzima en el hígado y probablemente se almacena así. En individuos sanos con aporte solamente dietético de vitamina B<sub>12</sub>, se secreta en el tracto gastrointestinal diariamente entre 3 - 8 µg de vitamina, principalmente por la bilis, de los cuales 1 µg se reabsorbe; menos de 0.25 µg de vitamina se excretan por orina diariamente: Aproximadamente 10 - 15 µg de vitamina B<sub>12</sub> se sintetizan diariamente por las bacterias en el intestino grueso pero se excretan por heces

sin reabsorberse.<sup>6</sup> A las 48 horas aproximadamente después de una inyección de 100 ó 1000 µg de vitamina B<sub>12</sub>, del 50 al 98% de la dosis inyectada puede aparecer en la orina. La mayor porción se excreta en las primeras 8 horas. La aplicación intravenosa da como resultado en una excreción aún más rápida con poca oportunidad de almacenarse en el hígado.<sup>10,14</sup>

### **Esmisen®**

Se realizó en México un estudio de farmacocinética y efecto analgésico de la combinación de ketorolaco con vitaminas B. El estudio constó de dos etapas, la primera para la caracterización de la farmacocinética del compuesto ketorolaco 5 mg, tiamina 50 mg, piridoxina 50 mg y cianocobalamina 1 mg, en 12 sujetos sanos. Dentro de las conclusiones del estudio se pudo ver que los parámetros farmacocinéticos son los esperados considerando la dosis de 5 mg comparado con lo documentado para la farmacocinética de ketorolaco 10 mg, lo que sugiere que las vitaminas no modifican la farmacocinética del ketorolaco. Por otro lado el análisis de la comparación de la farmacocinética y el efecto analgésico de ketorolaco solo o combinado con vitaminas B, demostró que no hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos del ketorolaco.<sup>11</sup>

Parámetros farmacocinéticos de ketorolaco solo o combinado posterior a la administración oral de ketorolaco 5 mg, tiamina 50 mg, piridoxina 50 mg y cianocobalamina 1 mg.<sup>11</sup>

<b>Parámetro</b>	<b>Ketorolaco solo</b>	<b>Ketorolaco-Vitaminas B</b>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	563.60 ± 63.85	651.84 ± 70.06
t <sub>max</sub> (h)	1.15 ± 0.46	0.92 ± 0.15
ABC <sub>8h</sub> (ng.h/ml)	1645.89 ± 122.60	1842.06 ± 144.21
ABC <sub>∞</sub> (ng.h/ml)	2151.43 ± 162.32	2196.45 ± 170.92
t <sub>1/2</sub> (h)	3.45 ± 0.40	2.94 ± 0.19

Como podemos observar las características farmacocinéticas de **Esmisen®** nos permiten tener lo mejor de los componentes, una absorción rápida del medicamento, con una potente acción analgésica a dosis que permiten reducir los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas conocidas de los AINEs, entre ellos ketorolaco.

# ESTUDIOS PRECLÍNICOS

## EFICACIA

### *Modelos de dolor preclínico y su relevancia*

En los últimos años, se han desarrollado diversos modelos de dolor inflamatorio y neuropático en animales de laboratorio, lo que ha permitido investigar la efectividad analgésica de diversos fármacos y los mecanismos de acción subyacentes. Los modelos de dolor consisten en la aplicación de estímulos mecánicos, térmicos, eléctricos o químicos potencialmente nocivos, o definitivamente nocivos que producen una respuesta inflamatoria acompañada de dolor. Estos estímulos inducen una conducta característica en el animal de experimentación, la cual es interpretada como nociceptiva o de reacción al dolor. Por otro lado, los modelos de dolor neuropático suelen consistir en el ejercicio de diversas maniobras que producen daño en los nervios (por ligadura o aplicación de sustancias químicas) e inducen el fenómeno de alodinia (la aplicación de estímulos inocuos produce conductas nociceptivas). En ambos casos, la evaluación de la actividad analgésica o antialodínica de los medicamentos de prueba, se realiza en función de la capacidad mostrada para disminuir dicha conducta nociceptiva.

### *Ketorolaco*

Se han realizado diversos estudios sobre la actividad analgésica, y antiinflamatoria de ketorolaco, como en el modelo nociceptivo de contorsiones por administración intraperitoneal de ácido acético, en donde la dosis inhibitoria media (DI<sub>50</sub>) de ketorolaco por vía subcutánea (s.c.) resultó en 0.24 (0.20 - 0.27) mg/kg. De la misma manera, en el modelo de hiperalgesia inducida por carragenina, la DI<sub>50</sub> de la administración s.c. de ketorolaco fue de 0.29 (0.19, 0.39) mg/kg. Asimismo, en el modelo de inflamación inducida por carragenina, la administración subcutánea de ketorolaco produjo una DI<sub>50</sub>, sobre la formación de edema, de 0.08 (0.05, 0.11) mg/kg. Se considera en este estudio que la acción analgésica de ketorolaco se debe a la inhibición de la COX1 principalmente; que su potencia relativa a otros AINEs (se utilizaron indometacina y diclofenaco como referencia) fue significativamente mayor in vivo y que esto es debido a que ketorolaco es menos lipofílico que estos otros AINEs, por lo tanto las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de ketorolaco pueden optimizar sus concentraciones en el objetivo biológico dando como resultado mayor eficacia y potencia in vivo.<sup>15</sup>

### **Vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>**

Se ha observado que las vitaminas B aumentan los niveles de GMPc en la rata, vía la activación de la enzima guanilato ciclasa.<sup>16</sup> Asimismo, algunos autores consideran que el efecto antinociceptivo de las vitaminas B se ha asociado con un incremento del control inhibitorio aferente de las neuronas nociceptivas en la médula espinal, o mediante el aumento en el contenido de serotonina en diversas áreas cerebrales.<sup>17,18</sup>

Además, otros estudios sugieren que las vitaminas B podrían producir antinocicepción, en la prueba de la formalina, mediante la activación indirecta de receptores opioides, ya que el antagonista opioide naloxona disminuye la antinocicepción inducida por las vitaminas B. En el mismo estudio, el efecto antinociceptivo de la mezcla de vitaminas B se bloqueó por L-NAME (Inhibidor de la síntesis de óxido nítrico), pero no por metiotepina (antagonista no-selectivo a receptores a serotonina), lo cual sugiere la participación de la liberación de óxido nítrico, pero no la activación de los receptores a serotonina.<sup>19</sup> El tratamiento con la mezcla de tiamina, piridoxina y cianocobalamina (167 - 667 mg/kg en una proporción de 100:100:1 de tiamina, piridoxina y cianocobalamina respectivamente, s.c., -2 h) disminuyó significativamente las contorsiones inducidas por benzoquinona en el modelo nociceptivo correspondiente en ratas.<sup>20</sup>

También se ha reportado que la administración oral de tiamina, piridoxina y cianocobalamina (30 - 177 mg/kg en una proporción 100:100:1, -5 min) pero no la periférica local (1 - 100 µg/pata en una proporción 100:100:1, -10 min) disminuye significativamente la conducta de sacudidas en ratas inyectadas con formalina. En otro estudio, el tratamiento con una mezcla de vitaminas B (32 - 178 mg/kg, p.o., -5 min) disminuyó significativamente la conducta nociceptiva relacionada con la fase dos en la prueba de la formalina.<sup>21</sup>

Para estudiar el efecto antineurítico de las vitaminas B, se han realizado diferentes ensayos de modelos en animales. Un ejemplo es cuando la diabetes inducida por estreptozotocina provoca un deterioro considerable en las propiedades funcionales de las fibras nerviosas periféricas que inhiben el incremento en la velocidad de conducción nerviosa relacionado con la edad en el nervio caudal de la rata. La inyección diaria intraperitoneal por 7 semanas de la combinación de vitamina B<sub>1</sub> (25 mg/kg), vitamina B<sub>6</sub> (50 mg/kg) y vitamina B<sub>12</sub> (0.5 mg/kg) incrementa la conducción nerviosa en comparación con los animales diabéticos no tratados. Esto ocurre sin afectar el peso corporal o los niveles de glucosa plasmática. Los resultados sugieren que la administración diaria de la combinación de vitaminas B podría retardar el proceso de neuropatía periférica de pacientes diabéticos.<sup>22</sup> Otros autores evaluaron la velocidad de conducción nerviosa durante la estimulación eléctrica de baja y alta frecuencias del nervio caudal de la rata. Durante la estimulación de alta frecuen-

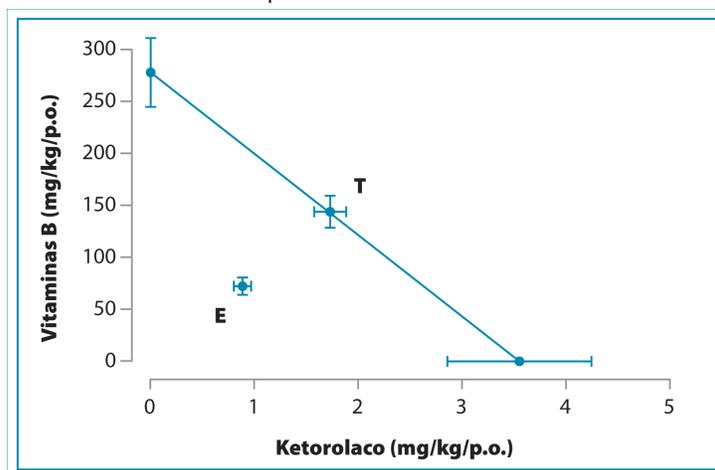
cia se observó depresión pronunciada de la velocidad de conducción nerviosa en el grupo diabético tratado con placebo, mientras que el grupo tratado con vitamina mostró menor depresión de la velocidad de conducción nerviosa que resultó estadísticamente significativa y estrechamente parecida a las mediciones en los sujetos control sanos.<sup>23</sup>

### *Sinergia antinociceptiva de ketorolaco y Vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>*

Debido que el análisis isoblográfico es una vía formal para demostrar el posible sinergismo entre dos fármacos, el análisis isoblográfico también ha mostrado la existencia de interacción antinociceptiva sinérgica, tras la administración oral de ketorolaco y vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en el modelo de la formalina en ratas (Fig. 5).<sup>24,25</sup>

El valor teórico aditivo de la DE<sub>25</sub> de la combinación de ketorolaco-vitaminas B (proporción 100:100:1), calculado a partir del isoblograma, resultó de 140.3 ± 15.1 mg/kg. Ese valor fue significativamente mayor que el obtenido experimentalmente, el cual correspondió a 73.3 ± 6.3 mg/kg. De esta manera, el valor experimental se encontró por debajo de la línea teórica aditiva, lo cual indica la existencia de una acción antinociceptiva sinérgica de la combinación, entre el ketorolaco y las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> (P < 0.05).<sup>29</sup>

En este estudio se demostró que la administración oral de ketorolaco y la mezcla de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, en proporción 100:100:1, respectivamente, es capaz de reducir significativamente el efecto nociceptivo inducido por la formalina. Adicionalmente, se observó la existencia de un efecto sinérgico, ya que las dosis requeridas para inducir un efecto aditivo simple teórico, resultaron mayores que las observadas experimentalmente.



**Figura 5.** Isoblograma de la interacción analgésica entre ketorolaco y vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>. T=Punto teórico de adición. E= Punto experimental.<sup>29</sup>

Otro estudio, evaluó la actividad analgésica de la mezcla de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>), riboflavina o ketorolaco y la posible interacción sinérgica entre ketorolaco y complejo B o entre ketorolaco y riboflavina en el modelo de la formalina en la rata. La administración oral del complejo B (56 - 316 mg/kg) redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas inducidas por formalina durante la fase 2 alcanzando un efecto máximo de 29% (DE<sub>25</sub> 238.3 ± 33.0 mg/kg). La administración oral de riboflavina (6.25 - 100 mg/kg) y ketorolaco (0.32 - 10 mg/kg) redujeron de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la prueba alcanzando un efecto máximo del 33% (DE<sub>25</sub> 39.8 ± 7.1 mg/kg) para riboflavina y 36% (DE<sub>25</sub> 2.1 ± 0.5 mg/kg) para ketorolaco. La coadministración de ketorolaco con el complejo B y la combinación de ketorolaco con riboflavina tuvo un efecto analgésico dosis dependiente en la segunda fase de la prueba de formalina. Los valores teóricos de las DE<sub>25</sub> estimados en los isobogramas para las combinaciones de ketorolaco con el complejo B y ketorolaco con riboflavina fueron 120.2 ± 16.5 y 20.9 ± 3.6 mg/kg, respectivamente. El valor teórico estimado para la combinación entre ketorolaco y el complejo B fue significativamente más alto que el valor experimental obtenido, 34.5 ± 3.9 mg/kg, mientras que el valor de la DE<sub>25</sub> experimental obtenido en la combinación entre ketorolaco y riboflavina no presentó diferencia estadística respecto al valor teórico, el valor experimental de esta combinación fue de 11.8 ± 3.2 mg/kg. La administración oral del complejo B, riboflavina y ketorolaco produjo un efecto analgésico en la prueba de la formalina en la rata. Además, la coadministración de ketorolaco y el complejo B presenta una interacción sinérgica, mientras que la combinación ketorolaco-riboflavina presenta una interacción aditiva. Los datos sugieren que la combinación ketorolaco-vitaminas B podría ser de utilidad para aliviar el dolor inflamatorio en el ser humano utilizando dosis bajas de ambos compuestos.<sup>26</sup>

## SEGURIDAD

### *Ketorolaco*

Se determinó la dosis letal media DL<sub>50</sub> del ketorolaco oral en ratones SW/ICR de cualquier sexo y en ratas COX-SD de cualquier sexo, las cuales correspondieron a 590 mg/kg (IC<sub>90%</sub> 281 - 1540) y 100 a 400 mg/kg, respectivamente.<sup>27</sup>

En un estudio de 18 meses en ratones con dosis orales de ketorolaco trometamina de 2 mg/kg/día (0.9 veces la exposición sistémica en humanos) a la dosis recomendada IM o IV de 30 mg qid, con base en el área bajo la curva de concentración (ABC) y en un estudio de 24 meses en ratas a 5 mg/kg/día (0.5 veces la ABC en humanos) no mostraron evidencia de carcinogénesis. Ketorolaco trometamina no fue mutagénico en la prueba de Ames, y en los ensayos de síntesis y reparación de ADN y en las pruebas de mutación. Ketorolaco trometamina no causa ruptura de cromosoma en ratones vivos en las pruebas

micronucleares. A 1590 µg/ml y concentraciones mayores, el ketorolaco trometamina incrementó la incidencia de aberración cromosómica en las células ováricas de hámster chino.<sup>1,8,12</sup>

No se presentó infertilidad en ratas hembras y machos a dosis orales de 9 mg/kg (0.9 veces el ABC humano) y 16 mg/kg (1.6 veces el ABC humano) de ketorolaco respectivamente.<sup>1,8,12</sup>

### **Complejo B**

La dosis letal media para la tiamina en rata corresponde a 3710 mg/kg.<sup>28</sup> La dosis letal media para la piridoxina en rata corresponde a 4000 mg/kg.<sup>29</sup> La dosis letal media para la cianocobalamina en rata corresponde a 13 500 mg/kg y en ratón 22000 mg/kg.<sup>30</sup>

Para tiamina, piridoxina y cianocobalamina no se encuentran descritos en la literatura casos de toxicidad, teratogénesis, mutagénesis o carcinogénesis. En el caso de la piridoxina, se han observado casos de ataxia en perros y ratas, tras la administración repetida de dosis diarias elevadas.<sup>6</sup> Los estudios de toxicidad efectuados en diversas especies animales, han mostrado que los efectos tóxicos de las vitaminas del grupo B se manifiestan a dosis muy superiores a las dosis empleadas.<sup>6,10</sup>

No se han realizado estudios a largo plazo sobre carcinogénesis, mutagénesis, toxicidad en la fertilidad para la vitamina B<sub>12</sub> sin embargo no hay evidencia en pacientes con anemia perniciosa usándola por periodos prolongados que sea carcinogénica.

# ESTUDIOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICA

## EFICACIA

A continuación se presentan resúmenes de estudios que soportan las indicaciones aprobadas para ketorolaco y del complejo B que son la base para el desarrollo y aprobación de las indicaciones de **Esmisen**<sup>®</sup>.

### *Manejo del dolor*

El manejo adecuado del dolor en la actualidad debería ser alcanzable en nuestros días gracias a los medicamentos y procedimientos analgésicos disponibles sin embargo en un estudio realizado en Alemania para investigar la eficacia del manejo del dolor en pacientes hospitalizados y externos de diferentes etiologías, se encontró que más del 80% de los pacientes hospitalizados siguen experimentando dolor. De los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos un tercio se quejó de dolor en reposo moderado a severo; más del 50% en cada grupo reportó dolor de tal intensidad al iniciar actividades después del periodo de descanso. Cuando se combinaron las respuestas el 56% de los pacientes reportaron haber experimentado dolor inaceptable.<sup>31</sup>

De acuerdo a las guías internacionales sobre el manejo apropiado del dolor postoperatorio se sabe que reduce significativamente la morbilidad perioperatoria, incluyendo la incidencia de complicaciones postoperatorias, la estancia hospitalaria y los costos, especialmente en pacientes de alto riesgo, aquellos que fueron sometidos a cirugías mayores y los hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Por lo tanto el tratamiento del dolor postoperatorio debe ser uno de los objetivos principales en el plan de tratamiento. En general las guías mencionan que durante el día de la cirugía se recomienda que por vía intravenosa se administren analgésicos que comúnmente son AINEs, se considera que la vía oral debe usarse durante el preoperatorio y tan pronto como sea posible después de la cirugía.<sup>32</sup>

Se ha demostrado que para obtener un alivio adecuado del dolor postoperatorio se deben enfocar diferentes mecanismos que generan el dolor y considerar la variabilidad interindividual en la respuesta al dolor. La respuesta a los medicamentos varía entre los pacientes debido a la edad, sexo, antecedentes genéticos, interacciones medicamentosas, enfermedades, nivel de estrés que pueden influir en la efectividad y la seguridad de todos los medicamentos. La eficacia postoperatoria actualmente se fundamenta en la evaluación clínica de los pacientes, predicción de la intensidad del dolor con base en el tipo de cirugía y en la evaluación clínica postoperatoria del dolor.<sup>33</sup>

Desde 1986 la Organización Mundial de la Salud maneja la "escalera analgésica" de tres escalones en donde para el dolor leve a moderado la recomendación es el uso de medicamentos de preferencia por vía oral y con horario que permita la individualización y flexibilidad de la terapia. En la base de la escalera se encuentran los analgésicos no opioides como son los AINEs entre ellos el ketorolaco y el paracetamol, con medicamentos adyuvantes.<sup>34</sup>

### **Ketorolaco**

Un estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego en donde se incluyeron 150 pacientes y se compararon 3 dosis de ketorolaco oral (5, 10 y 20 mg) y dos dosis de acetaminofen oral (500 y 1000 mg). En el estudio se utilizaron escala verbal y análoga visual para evaluar el alivio del dolor y la intensidad del mismo, durante 6 horas. Todas las dosis de ketorolaco resultaron superiores a 500 mg de acetaminofen en el alivio del dolor; la dosis de 1000 mg de acetaminofen resultó similar a las tres dosis de ketorolaco (5, 10 y 20 mg), aunque se determinó que la dosis de 10 mg fue subjetivamente equivalente. Los eventos adversos fueron similares entre los tratamientos, con la excepción de la sedación, la cual se produjo en mayor grado con las dosis de 10 y 20 mg de ketorolaco, en comparación con la dosis de 500 mg de acetaminofen.<sup>35</sup>

En otro estudio doble ciego, aleatorizado de multidosis, se revisó la eficacia de ketorolaco trometamina para la analgesia postoperatoria en pacientes de cirugía ambulatoria, en donde se aleatorizaron 221 pacientes que presentaron dolor de moderado a severo posterior a cirugía en tres grupos de tratamiento: grupo K30 recibió 30 mg IV de ketorolaco dos dosis, después 10 mg IV cada 30 minutos según fuera requerido para controlar el dolor hasta seis dosis, seguido de 10 mg de ketorolaco oral cada 4 - 6 horas; grupo F50 que recibió 50 µg de fentanil IV en los mismos intervalos de tiempo que el grupo K30, seguido de 60 mg de codeína más 600 mg de acetaminofen (C + A) por vía oral cada 4 - 6 horas; y grupo F10 que recibió la misma combinación que el grupo F50 pero sólo 10 µg de fentanil por dosis. Los resultados mostraron que el grupo F50 y K30 proporcionaron efectos analgésicos similares y efectos secundarios similares también. Comparado con C + A comparado 10 mg de ketorolaco oral se asociaron con menor incidencia de náusea y somnolencia y retorno temprano de la función digestiva pero no mejor analgesia, tolerabilidad, calidad de vida o bienestar psicológico. La conclusión del estudio es que cuando se usa ketorolaco IV y después la secuencia oral, es un analgésico seguro y efectivo en la cirugía ambulatoria. Tiene un inicio más lento que fentanil pero menos efectos secundarios que C + A.<sup>36</sup>

En un estudio comparativo con COX-2, se estudiaron 60 pacientes en un estudio comparativo con ketorolaco trometamina versus parecoxib sódico/valdecoxib en el tratamiento del dolor postoperatorio empleando una técnica

de analgesia preventiva. Los pacientes adultos fueron sometidos a diferentes tipos de cirugía, los cuales fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos de 30 sujetos cada uno: A los pacientes del grupo 1, una hora antes de iniciar la anestesia se les administraron 30 mg de ketorolaco trometamina por vía intramuscular y en postoperatorio recibieron 10 mg de ketorolaco trometamina por vía oral cada 6 horas durante 48 horas. A los del grupo 2, una hora antes de iniciar la anestesia se les administraron por vía intramuscular 40 mg de parecoxib sódico (profármaco de valdecoxib), y en el postoperatorio recibieron por vía oral 40 mg de valdecoxib cada 12 horas durante 48 horas. Durante las primeras 48 horas del período postoperatorio, la intensidad del dolor se midió cada 8 horas utilizando una escala visual análoga (0 a 10); cuando la intensidad del dolor fue >5 se empleó un opioide de rescate. El análisis de la varianza indicó que de las 8 a las 32 horas del periodo postoperatorio, el ketorolaco trometamina produjo una mayor disminución del dolor ( $p < 0.01$ ) cuando se le comparó con la producida por valdecoxib; en el grupo 2, el 20% de los pacientes requirió del opioide de rescate. Con ketorolaco trometamina la analgesia alcanzada fue mayor y no requirió de opioide de rescate.<sup>37</sup>

### ***Dolor neuropático***

La Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) define al dolor neuropático o neurogénico (DN) como aquel dolor iniciado o causado por la lesión o disfunción del sistema nervioso. Tradicionalmente el dolor neuropático se ha clasificado en periférico y central, tomando en cuenta la localización anatómica de la lesión o disfunción nerviosa. Sin embargo, entidades como: la diabetes, alcoholismo, efecto de fármacos y otras comorbilidades, no se circunscriben a un sitio específico. Las causas comunes del dolor neuropático incluyen diabetes mellitus, herpes zoster, cáncer, neuralgia del trigémino, síndrome de dolor regional complejo, abuso del alcohol, esclerosis múltiple y otros. El dolor neuropático es, por su frecuencia y por el severo impacto que tiene sobre las esferas económica, laboral, social y emocional, un problema de salud pública. En el consenso para el manejo del dolor neuropático realizado en México, se establecieron guías prácticas y manejo del dolor neuropático. Para empezar en cuanto a las recomendaciones sobre la evaluación y diagnóstico del dolor además de iniciar con una historia clínica detallada, es indispensable la caracterización del dolor de acuerdo con: temporalidad (agudo o crónico); localización y distribución; severidad o intensidad; diversas características; duración y periodicidad; alteraciones sensitivas asociadas.<sup>38</sup>

### ***Complejo B (Vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>)***

Desde hace muchos años se reconoce el efecto analgésico y la potenciación de las vitaminas del complejo B, sin considerar el dolor resultado de su deficiencia. Este efecto parece ejercerse únicamente por la vitamina B<sub>1</sub> (tiamina),

vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) y vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), particularmente cuando las tres se administran en combinación. El efecto analgésico se ha atribuido a un incremento de la disponibilidad y/o la eficacia de la noradrenalina y 5-hidroxitriptamina que actúan como transmisores inhibidores en el sistema nociceptivo. En experimento en animales de altas dosis de estas vitaminas administradas solas o en combinación inhiben la conducta nociceptiva y disminuyeron la actividad nociceptiva y evocaron las neuronas de la espina dorsal y en el tálamo. Más aún se encontró que mejoran el efecto antinociceptivo de los analgésicos no opioides en los reflejos retraídos. Con esto podemos entender que en la clínica la combinación del complejo B puede aliviar el dolor agudo y potenciar la analgesia causada por analgésicos no opioides como los AINEs. Los efectos terapéuticos se observan en el dolor neuropático y en el dolor de origen musculoesquelético. La vitamina B<sub>6</sub> es efectiva en el síndrome del canal del carpo que al menos en algunos casos se atribuye a la deficiencia de la vitamina B<sub>6</sub>.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo, se investigó la eficacia de una combinación de vitamina B en 20 pacientes diabéticos con neuropatía periférica. Diez pacientes se trataron con la combinación (320 mg de benfotiamina, 720 mg de piridoxina y 2 mg de cianocobalamina/día) y 10 pacientes con placebo por 3 semanas. Los resultados de este estudio son de relevancia clínica ya que mostraron una mejoría significativa en los síntomas subjetivos (7/10 en el grupo de la combinación y 1/10 en el grupo placebo). El umbral de percepción vibratoria mejoró en el grupo de la combinación (0.84 a 2.22), y no se observaron diferencias en el grupo placebo (1.49 a 1.42). No se reportaron efectos adversos.<sup>40</sup>

En un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego, se evaluó la efectividad del tratamiento con una combinación de benfotiamina (un análogo de la tiamina), vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, sobre parámetros objetivos de neuropatía por un periodo de 12 semanas en 24 pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa. El tratamiento mostró una mejora significativa de la velocidad de conducción nerviosa en el nervio peroneo, y una tendencia estadística hacia el mejoramiento del umbral de percepción de vibración. No se observaron efectos adversos.<sup>41</sup>

En otro estudio observacional abierto donde participaron 234 médicos que llevan a cabo práctica clínica privada, se evaluaron la tolerabilidad y la evolución de los síntomas al tratamiento con la preparación de la vitamina B en 1149 pacientes con polineuropatía, neuralgia, radiculopatía y neuritis asociada con dolor y parestesia. El tratamiento con la combinación mejoró de forma importante estos síntomas. Un efecto positivo sobre el dolor se observó en el 69% de los casos.<sup>42</sup>

### *Ketorolaco + complejo B*

En un estudio para evaluar la combinación de ketorolaco-vitaminas B con la combinación de diclofenaco-vitaminas B en un esquema de dosificación similar, para revisar la efectividad de las mismas, en pacientes con dolor crónico por enfermedad articular degenerativa. Participaron 119 pacientes que se dividieron en dos grupos. El estudio se realizó de acuerdo a un diseño paralelo. Se formaron dos grupos, el grupo 1 formado por 60 pacientes y el grupo 2 formado por 59 pacientes. El grupo 1 recibió una formulación comercial que contenía 50 mg de diclofenaco, 50 mg de tiamina, 50 mg de piridoxina y 0.25 mg de cianocobalamina, mientras que el grupo 2 recibió una formulación que contenía 5 mg de ketorolaco, 50 mg de tiamina, 50 mg de piridoxina y 1 mg de cianocobalamina **Esmisen**<sup>®</sup>. La asignación al tratamiento se realizó de manera aleatorizada y se administró una formulación cada 8 horas. En ambos casos el tratamiento fue cada 8 horas por un día y se evaluó el dolor mediante escala visual análoga. Durante las primeras 8 horas de tratamiento, ambos tratamientos fueron capaces de disminuir el dolor de manera similar, no encontrándose diferencia significativa entre las dos alternativas terapéuticas. Con base en este estudio se puede concluir que la combinación de ketorolaco-vitaminas B es una alternativa prometedora en el tratamiento del dolor.<sup>43</sup>

En otro estudio sobre la eficacia analgésica y seguridad de la combinación de ketorolaco con vitaminas B en el manejo de el dolor postoperatorio a cesárea, con diseño aleatorizado, doble ciego en donde a las pacientes se dividieron en dos grupos para recibir ketorolaco 30 mg ó ketorolaco 15 mg más vitaminas del complejo B (tiamina 100 mg, piridoxina 100 mg y cianocobalamina 5 mg). Se evaluó el dolor con la escala visual análoga (EVA) con rango de 0 - 10. 99 pacientes concluyeron el estudio. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto el efecto analgésico. Ambas terapias fueron estadísticamente significativas en la reducción de la intensidad del dolor y esto se observó después de 6 horas de tratamiento en el periodo postoperatorio inmediato. No hubo efectos adversos durante el estudio lo que valida el uso de ketorolaco como medicamento para el dolor postoperatorio y se considera que el uso de dosis reducidas de ketorolaco puede mejorar la protección en pacientes de alto riesgo en los que la inhibición de la prostaglandina puede empeorar condiciones preexistentes como la úlcera péptica.<sup>44</sup>

# INDICACIONES

## TERAPÉUTICAS Y POSOLOGÍA

**Esmisen®** está indicado para el tratamiento del dolor de leve, moderado y severo en donde se requiere la acción rápida de un analgésico y un complejo vitamínico con acción antineurítica como:

- Dolor postquirúrgico
- Neuropatías:
  - Lumbalgias
  - Cervicalgias
  - Braquialgias
  - Radiculitis
- Neuropatías periféricas:
  - Faciales
  - Del trigémino
  - Intercostal
  - Herpética.
- Neuropatía alcohólica
- Neuropatía diabética
- Síndrome del canal del carpo<sup>7</sup>

Se recomienda administrar 1 tableta de **Esmisen®** cada 6 u 8 horas, a criterio del médico pudiendo administrarse hasta por un máximo de 14 días.<sup>7</sup>

Con este esquema de dosificación, se obtiene la eficacia analgésica de ketorolaco y menor riesgo de efectos secundarios ya que estos riesgos son dosis dependientes.

# SEGURIDAD

## *Estudio comparativo de farmacovigilancia*

En un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico para comparar los riesgos de eventos adversos con ketorolaco, vs diclofenaco o ketoprofeno en pacientes adultos después de cirugía electiva mayor, se revisaron los riesgos de muerte, incremento de sangrado en el sitio de la cirugía, sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal aguda, y reacciones alérgicas. Los medicamentos fueron administrados de acuerdo a sus indicaciones aprobadas para uso parenteral y oral, y la duración del tratamiento. Los pacientes fueron monitorizados 30 días después de la cirugía. Un total de 11 245 pacientes completaron el estudio en 49 hospitales europeos, de estos 5 634 pacientes recibieron ketorolaco y 5 611 pacientes recibieron alguno de los comparadores. 155 pacientes (1.38%) tuvieron eventos adversos con 19 muertes (0.17%), 117 pacientes con sangrado en el sitio de la cirugía (1.04%), 12 pacientes con reacciones alérgicas (0.12%), 10 pacientes con insuficiencia renal aguda (0.09%) y cuatro pacientes con sangrado gastrointestinal (0.04%). No hubo diferencia entre ketorolaco, ketoprofeno o diclofenaco. Los anticoagulantes en el postoperatorio incrementaron el riesgo de sangrado en el sitio de la cirugía al igual que ketorolaco (razón de disparidad 3.58 95% IC= 1.93-6.70). Otros factores de riesgo para los eventos adversos fueron edad, ASA score (clasificación de la American Society of Anesthesiologist, relativo al estado de salud del paciente que va a ser sometido a cirugía), y algunos tipos de cirugía (plástica de oído, nariz y garganta; ginecológica y urológica). La conclusión del estudio fue que ketorolaco es tan seguro como ketoprofeno y diclofenaco en el tratamiento del dolor posterior a cirugía mayor.<sup>45</sup>

## *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula u otros antiinflamatorios no esteroideos. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pudiendo inducir a reacciones alérgicas graves.<sup>7</sup>

Al igual que otros AINEs, ketorolaco está contraindicado en pacientes con úlcera péptica activa. Cualquier antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal.<sup>8,12</sup>

Ketorolaco no debe administrarse a pacientes con síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema o broncoespasmo, asma. Pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal moderada a severa. Pacientes

en situación de hipovolemia o deshidratación. Pacientes con diátesis hemorrágica y trastornos de la coagulación. No debe emplearse en pacientes con hemorragia cerebral. Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico o hemostasia incompleta. Tampoco debe usarse su uso concomitante con probenecid o pentoxifilina.<sup>8,12</sup>

El complejo B no debe asociarse a los tratamientos con levodopa. La vitamina B<sub>12</sub> no debe ser utilizada en la enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico).<sup>7</sup>

No se administre **Esmisen®** durante el embarazo, lactancia y menores de 12 años. Ketorolaco no se recomienda durante el trabajo de parto.<sup>7</sup>

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

### *Ketorolaco*<sup>8,12</sup>

En general los efectos adversos de ketorolaco se pueden reducir si se utilizan dosis efectivas bajas como en el caso de **Esmisen®** y durante el período de tiempo más corto posible para el control de los síntomas.

#### Riesgo gastrointestinal

Pueden presentarse alteraciones en la mucosa gastrointestinal. En los pacientes tratados con AINEs, incluyendo el ketorolaco, puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, incluyendo irritación gastrointestinal, sangrado, ulceración y perforación. Estas alteraciones pueden presentarse en cualquier momento, incluso sin síntomas previos. Los estudios con AINEs realizados hasta el momento no han identificado ningún grupo de pacientes que no estén expuestos al riesgo de sufrir úlcera péptica o hemorragia. La experiencia post-comercialización con ketorolaco administrado por vía parenteral y con otros AINEs sugiere que puede existir un mayor riesgo de perforación, hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes ancianos. La mayoría de los casos notificados de efectos gastrointestinales con desenlace mortal se han producido en este tipo de pacientes.<sup>8</sup>

El riesgo clínico de hemorragia gastrointestinal grave es dependiente de la dosis. Esto es particularmente evidente en pacientes ancianos que reciben dosis diarias medias mayores de 60 mg de ketorolaco. Los pacientes con alto riesgo de efectos adversos gastrointestinales tratados con ketorolaco deben iniciar el tratamiento a la dosis más baja recomendada. Se debe considerar que la combinación con medicamentos protectores gástricos (p.ej.: misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes.<sup>8</sup>

Deberá tenerse máxima precaución y considerar la combinación con protectores en pacientes que reciban concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinales, como heparina a dosis profilácticas, antiagregantes plaquetarios, pentoxifilina, corticosteroides por vía sistémica, trombolíticos, y antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y de noradrenalina. Se instruirá a todos los pacientes, especialmente si son ancianos, que deberán comunicar a su médico si aparecen síntomas de tipo abdominal (especialmente los que pueden ser indicativos de hemorragia digestiva), durante el tratamiento.<sup>8,12</sup>

En el caso de que en pacientes tratados con ketorolaco se sospeche una hemorragia o úlcera gastrointestinal, deberá suspenderse el tratamiento de inmediato. Los AINEs deben administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos procesos pueden exacerbarse.<sup>8</sup>

#### Riesgo hematológico

En función de que los AINEs afectan la agregación plaquetaria, el uso de ketorolaco en pacientes que tienen trastornos de la coagulación deben ser supervisados cuidadosamente. Los pacientes con dosis de anticoagulantes terapéuticos (ej. Heparina o derivados de dicumarol) tienen un incremento en el riesgo de complicaciones de sangrado si se usan de forma concomitante con ketorolaco. El uso concurrente de ketorolaco y la terapia que afecta la hemostasia incluyendo la dosis terapéutica profiláctica baja de heparina (2500 a 5000 unidades cada 12 horas), warfarina y dextrano no se han estudiado de forma exhaustiva pero puede estar relacionada con un incremento en el riesgo de sangrado. En la experiencia post-comercialización, se han reportado hematomas postoperatorios y otros signos de sangrado en las lesiones en relación con el uso IV o IM perioperatorio de ketorolaco. Por lo tanto el uso perioperatorio de ketorolaco debe evitarse o usarse con extrema precaución cuando la hemostasia es crítica. En algunas ocasiones se ha reportado anemia en pacientes recibiendo AINEs incluyendo ketorolaco. Esto puede ser por retención de líquidos, pérdida sanguínea gastrointestinal oculta o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. Los pacientes en tratamiento prolongado con AINEs, incluyendo a ketorolaco, debe monitorearse su hemoglobina y hematocrito si presentan signos o síntomas de anemia.<sup>8,12</sup>

#### Riesgo renal

Al igual que otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el ketorolaco puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Debido a que el ketorolaco y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón, los pacientes con una insuficiencia renal importante no deberían ser

tratados con ketorolaco. En caso de administrarse a pacientes con insuficiencia renal, deberá reducirse la dosis y monitorizar la función renal ya que la eliminación del ketorolaco disminuye en proporción a la reducción de la depuración de creatinina. En pacientes con valores de creatinina sérica que oscilan desde 1.9 a 5.0 mg/dl, la eliminación del ketorolaco se reduce a aproximadamente la mitad. Las prostaglandinas son responsables del mantenimiento del flujo renal en condiciones de hipovolemia o deshidratación. La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en estas situaciones puede dar lugar a un deterioro de la función renal al disminuir el flujo renal. Por esta razón no deben administrarse AINEs en pacientes que han sufrido pérdida considerable de sangre o sufren una deshidratación severa. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el uso de ketorolaco puede asociarse a la aparición de efectos indeseables de la enfermedad renal que puede ocasionar nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrítico e insuficiencia renal aguda.

#### Retención hídrica y edema

El tratamiento con ketorolaco puede producir retención hídrica y edema, por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o patología similar.<sup>8,12</sup>

#### Efectos hepáticos

El tratamiento con ketorolaco al igual que con los otros AINEs puede producir pequeñas elevaciones de alguno de los parámetros hepáticos que puede ocurrir hasta en el 15% de los pacientes utilizando AINEs, así como elevaciones significativas de la TGO y TGP de aproximadamente tres o más veces el límite normal superior, que se han reportado en aproximadamente el 1% de los pacientes en estudios clínicos con AINEs. En caso de aparición de evidencia clínica o de manifestaciones sistémicas (eosinofilia, rash cutáneo, etc.) indicativas de disfunción hepática, deberá suspenderse el tratamiento. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, pueden estabilizarse o ser transitorias con la terapia continua. En pacientes con insuficiencia hepática debida a cirrosis no se producen cambios clínicamente importantes en la depuración plasmática durante la administración de ketorolaco. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o historia de enfermedad hepática.<sup>8,12</sup>

#### Uso en geriatría

Ketorolaco se excreta más lentamente en los ancianos, quienes además sufren con mayor frecuencia los efectos adversos de los AINEs, y en particular hemorragia y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Se extrema-

rán las precauciones y se utilizará la mínima dosis eficaz de ketorolaco durante su uso en ancianos.<sup>8,12</sup>

#### Reacciones cutáneas

Muy raramente pueden aparecer reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINE. Parece que el riesgo que tienen los pacientes de sufrir estas reacciones es mayor al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe interrumpirse la administración de ketorolaco a la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se debe instruir al paciente que informe inmediatamente a su médico de cualquier trastorno cutáneo que se detecte.<sup>8,12</sup>

#### **Complejo B<sup>6,10</sup>**

La administración continua de grandes dosis de piridoxina se ha asociado con efectos adversos de tipo neurológico, tales como náuseas, dolor de cabeza, parestesias, somnolencia e incremento de los niveles séricos de TGO.

La vitamina B<sub>12</sub>, no debe ser utilizada para tratar la anemia megaloblástica del embarazo.

#### **Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio**

Se ha descrito elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina, inhibición de la agregación plaquetaria, prolongación del tiempo de sangrado, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. La piridoxina puede dar falsas positivas al urobilinogéno, utilizando el reactivo de Ehrlich.<sup>7</sup>

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

#### **Ketorolaco<sup>8,12</sup>**

#### **No se recomienda su uso concomitante con:**

*Otros AINEs, incluyendo ácido acetilsalicílico:* Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, incluyendo ácido acetilsalicílico a cualquier dosis, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.<sup>8</sup>

*Anticoagulantes (warfarina, digoxina, salicilato y heparina):* Los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como los dicumarínicos, sobre el tiempo de sangrado. Los pacientes que se hallan bajo tratamiento con anticoagulantes a dosis plenas pueden presentar un mayor riesgo de sangrado cuando se administren junto con ketorolaco, y su uso concomitante está contraindicado. En estudios clínicos en los que se administraron ketorolaco y heparina a dosis profilácticas no se observaron cambios significativos en la farmacocinética o farmacodinamia de estos fármacos.

*Antiagregantes plaquetarios (como ácido acetilsalicílico, ticlopidina o clopidrogel):* Los AINEs no deben combinarse con antiagregantes plaquetarios debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria, puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

*Pentoxifilina:* Durante el seguimiento post-comercialización, se han notificado dos casos de sangrado gastrointestinal severo en pacientes que estaban tomando pentoxifilina.

*Probenecid:* La administración conjunta da lugar a una reducción de la depuración plasmática del ketorolaco y a un incremento significativo de los niveles plasmáticos de éste.

*Litio:* Los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su depuración renal. Cuando los AINEs se administran de forma concomitante con litio, debe monitorearse cuidadosamente a los pacientes buscando signos de toxicidad por litio.

### **Precauciones**

*Corticosteroides:* Aumento del riesgo de úlcera o hemorragia digestiva.

*Trombolíticos:* Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

*Metotrexato:* La administración concomitante de ketorolaco y metotrexato deberá realizarse con precaución ya que algunos inhibidores de las prostaglandinas reducen la secreción tubular de metotrexato, pudiendo, por lo tanto, incrementar su toxicidad.

*Antihipertensivos, incluidos los diuréticos inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) o los betabloqueantes:* Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. Cuando se asocian inhibidores de la ECA o ARA II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementarse el deterioro de la función renal, incluyendo el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible,

en aquellos pacientes con la función renal comprometida (p.ej.: pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida). La ocurrencia de estas interacciones debe tenerse en cuenta en pacientes que reciban ketorolaco con un diurético o alguno de los antihipertensivos anteriormente mencionados. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante.

*Furosemida:* Ketorolaco por vía parenteral disminuyó en un 20% la respuesta diurética a la furosemida en voluntarios sanos normovolémicos, de modo que se recomienda extremar las precauciones en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

*Relajantes musculares no despolarizantes:* En la experiencia post-comercialización ha habido reportes de una posible interacción entre ketorolaco trometamina IV/IM y los relajantes musculares no despolarizantes resultando en apnea. No se ha estudiado esta interacción formalmente.

*Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS):* Hay un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal cuando se combinan con AINEs.

### **Complejo B<sup>6,10</sup>**

La piridoxina acelera el metabolismo periférico de la levodopa, por lo que invierte sus efectos terapéuticos. La piridoxina no debe administrarse a dosis superiores a 5 mg/día a pacientes que estén siguiendo un tratamiento con levodopa sola.

La piridoxina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y fenitoína del orden del 50%.

La administración concomitante de isoniazida ocasiona una disminución en la eficacia del tratamiento con vitamina B<sub>6</sub>.

La piridoxina también resulta antagonizada por otros fármacos tales como penicilamina, hidralazina, cicloserina o esteroides anovulatorios.

Interacciones descritas para la cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>)

Existe un antagonismo entre los folatos y la vitamina B<sub>12</sub>. Elevadas dosis de folatos pueden enmascarar los efectos hematológicos provocados por la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, pero exacerban sus consecuencias neurológicas.

El ácido ascórbico puede destruir in vitro cantidades importantes de vitamina B<sub>12</sub>; este hecho debe tenerse en cuenta cuando se administren grandes dosis de ácido ascórbico dentro de la hora siguiente a la administración de la cianocobalamina por vía oral.

La absorción de cianocobalamina a nivel del tracto gastrointestinal puede verse disminuida por los antibióticos aminoglucósidos, la colchicina, preparaciones de potasio de liberación sostenida, ácido aminosalicílico, anticonvulsivantes (ej., fenitoína, fenobarbital, primidona), radiaciones de cobalto y la ingesta excesiva de alcohol.

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

### *Ketorolaco*<sup>8,12</sup>

Es importante recordar que la frecuencia de efectos y reacciones secundarias es dosis dependiente especialmente cuando el medicamento se usa de forma inapropiada. Los pacientes tratados con ketorolaco pueden presentar las siguientes reacciones adversas:

En estudios clínicos los efectos secundarios reportados con más frecuencia en aproximadamente 1 - 10% de los pacientes son: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sensación de plenitud, úlceras (gástrica - duodenal), sangrado/perforación, náusea, estomatitis y vómito. Otras experiencias como anormalidad de la función renal, anemia, mareo, edema, incremento de las enzimas hepáticas, cefalea, hipertensión, incremento del tiempo de sangrado, dolor en el sitio de inyección, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, tinnitus, sudoración.

Eventos adversos reportados ocasionalmente (<1%) en estudios clínicos tanto de ketorolaco como de otros AINEs:

*Trastornos gastrointestinales:* Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos. Se han comunicado boca seca, eructos, esofagitis, polidipsia, gastritis, glositis, hematemesis, hepatitis, aumento del apetito, ictericia, melena, sangrado rectal.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* anorexia, hiperpotasemia e hiponatremia, cambio en el peso.

*Trastornos del sistema nervioso y musculoesquelético:* meningitis aséptica, convulsiones, mareo, somnolencia, hipercinesia, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgia, nerviosismo, parestesias.

*Trastornos psiquiátricos:* sueños anormales, alteración del pensamiento, ansiedad, depresión, euforia, alucinaciones, reacciones psicóticas.

*Trastornos renales y urinarios:* insuficiencia renal aguda, dolor renal (con hematuria e hiperazoemia o sin ellas), polaquiuria, retención urinaria, nefritis intersticial, síndrome nefrítico, oliguria, disuria, hematuria. Al igual que sucede con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pueden aparecer signos de insuficiencia renal (p. ej.: elevación de las concentraciones de creatinina y potasio) tras una dosis de ketorolaco.

*Trastornos cardiovasculares:* Insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, palidez, taquicardia y síncope.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* infertilidad en la mujer.

*Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:* asma, tos, disnea, edema pulmonar, rinitis.

*Trastornos hepatobiliares:* alteración de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Muy raramente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad cutánea de tipo vesículo-ampulosas, incluyendo necrosis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson. Dermatitis exfoliativa, exantema maculopapular, prurito, urticaria, eritema facial.

*Trastornos del sistema inmunológico:* reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, edema laríngeo, angioedema, reacciones anafilactoides. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden llegar a ser mortales.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* púrpura, trombocitopenia, síndrome hemolítico urémico.

*Trastornos oculares:* alteraciones de la vista.

*Trastornos del oído y del laberinto:* acufenos, hipoacusia, vértigo.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* astenia, edema, reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, polidipsia.

*Exploraciones complementarias:* elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina, elevación de las concentraciones de potasio, aumento de peso, prolongación del tiempo de sangría.

*Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:* hematomas, hemorragia posquirúrgica.

*Estudio de farmacovigilancia post-comercialización:* Un estudio observacional post-comercialización con 10000 pacientes que recibieron ketorolaco trometamina, demostró que el riesgo de sangrado gastrointestinal grave fue dosis dependiente, particularmente en pacientes ancianos que recibieron una dosis promedio mayor a 60 mg/día de ketorolaco.<sup>8,12</sup>

### **Complejo B**<sup>6,10</sup>

*Trastornos del SNC:* Poco frecuente (>1/1000 <1/100), dolor de cabeza, parestesias y/o alteraciones de la sensibilidad, somnolencia.

*Trastornos gastrointestinales:* Náusea.

*Trastornos del sistema inmune:* Reacciones de hipersensibilidad a las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>.

Para la vitamina B<sub>6</sub> también se han descrito neuropatías después de la administración de dosis altas (superiores a 2 g) durante un largo periodo de tiempo (más de dos meses).

### **Sobredosis**<sup>8,12</sup>

*Signos y síntomas:* Los síntomas por sobredosis aguda de AINEs por lo regular presentan letargia, mareo, náusea, vómito, y dolor epigástrico, que por lo regular son reversibles con el cuidado de soporte. Puede ocurrir sangrado gastrointestinal. En raras ocasiones pueden presentarse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma. Las reacciones anafilácticas se han reportado con la ingesta de AINEs y puede ocurrir en una sobredosis.

*Tratamiento:* Los pacientes deben manejarse con cuidados de soporte y tratamiento sintomático por sobredosis de AINEs. No hay antídotos específicos. Puede indicarse emesis y/o carbón activado (60 g a 100 g en adultos). Debido a la gran unión a proteínas la diuresis forzada, alcalinización de la orina, hemodiálisis o hemoperfusión pueden no ser muy útiles.

Ketorolaco no es un agonista ni antagonista de los narcóticos, estando desprovisto de actividad central del tipo opiáceo. Por lo tanto no produce adicción. No se han descrito síntomas de abstinencia tras suspender de forma brusca el tratamiento con ketorolaco.

# RESUMEN Y CONCLUSIONES

El manejo adecuado del dolor sigue siendo un reto en la consulta diaria, las diferentes patologías relacionadas a la etiología del dolor son variadas y a pesar que en los últimos años se han realizado esfuerzos para tener guías para el manejo adecuado del dolor, la realidad a la que nos enfrentamos en la consulta diaria se determinan también por otros temas como son la economía, la accesibilidad a los medicamentos, la respuesta y sensibilidad interindividual del paciente. En conclusión sigue existiendo la necesidad de productos eficaces, seguros además de novedosos y accesibles para el manejo del dolor.

Es indiscutible la eficacia demostrada por ketorolaco en cuanto a su potencia analgésica. Durante la revisión de sus propiedades farmacológicas y los diferentes estudios preclínicos y clínicos demuestran esa actividad y potencia analgésica, aunado a la experiencia del ketorolaco en el mercado por muchos años. Ketorolaco es un medicamento que como con otros AINEs, tienen un perfil de seguridad adecuado y se conocen los riesgos de sus efectos secundarios que son característicos de los AINEs especialmente los gastrointestinales. Por eso, es fundamental que los médicos conozcamos bien la información del producto y que vayamos enriqueciendo ese conocimiento con la experiencia propia al recetarlos a nuestros pacientes. Conocer el perfil de seguridad y los efectos secundarios es también saber prevenirlos o manejarlos como en el caso de ketorolaco que sabemos que estos riesgos son dosis dependientes. En el mercado no existen medicamentos sin efectos secundarios, por esto contar con medicamentos y nuevas formulaciones que de alguna forma mejoran el perfil de seguridad es un gran avance para el manejo de temas como el dolor.

El dolor neuropático tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y por ello se considera un problema de salud pública. El complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>), ha demostrado tener actividad analgésica en diferentes modelos de dolor y especialmente en estudios preclínicos y clínicos. El complejo B también ha demostrado su capacidad de potenciar la actividad analgésica de ketorolaco cuando se combinan. Esta combinación resultado de años de investigación y estudios preclínicos y clínicos nos permiten hoy tener un medicamento que es una alternativa nueva para el manejo de diferentes tipos de dolor.

**Esmisen®** es una opción de tratamiento para el manejo del dolor, de formulación única y con patente a nivel mundial desarrollada en México por **Laboratorios Senosiain**, cuenta con una dosificación que nos permite utilizar la actividad analgésica del ketorolaco para el control del dolor, potenciada por el complejo B.

**Esmisen**<sup>®</sup> contiene una dosis menor de ketorolaco comparada con la estándar (10 mg) que no disminuye su poder analgésico y que permite flexibilidad en la estrategia del manejo del dolor. Esta nueva formulación también reduce los efectos secundarios dosis dependientes conocidos de ketorolaco y que acompañan a todos los AINEs, lo que le da un perfil favorable de eficacia y seguridad a **Esmisen**<sup>®</sup>.

# REFERENCIAS

1. Drugbank. Ketorolac. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00465>. Revisado el 09 de Marzo del 2011.
2. Buckley M, Brodgen RN. *Drugs*. 1990; 39(1):86-109.
3. Drugbank. Thiamine. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00152>. Revisado el 09 de Marzo del 2011.
4. Drugbank. Piridoxine. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00165>. Revisado el 09 de Marzo del 2011.
5. Drugbank. Cyanocobalamin. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00115>. Revisado el 09 de Marzo del 2011.
6. Ficha técnica del complejo B (Menalgil B6). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Revisión Mayo 2007. Laboratorios Menarini S.A.
7. ESMISEN® Información Para Prescribir Amplia. Laboratorios Senosiain S.A de C.V.
8. Ficha Técnica Ketorolaco (Lesvi®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2008. Laboratorios Lesvi S.L.
9. Thiamine Hydrochloride. [www.Drugs.com](http://www.Drugs.com). Full Prescribing Information. 2010. Revisado el 09 de Marzo del 2011.
10. Ficha técnica Complejo B (Bester complex®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 1999. Laboratorios SALVAT, SA.
11. Carrasco MC. Farmacocinética y efecto analgésico de una combinación de ketorolaco con vitaminas B. 2008. Centro de Estudios Biofarmacéuticos S.C. Archivo Laboratorios Senosiain. S.A. de C.V.
12. Ketorolac Tromethamine. [www.Drugs.com](http://www.Drugs.com). Full prescribing information 2010. Revisado el 9 de Marzo del 2011.
13. Pyridoxine Hicdrochloride. [www.drugs.com](http://www.drugs.com). Full prescribing information. Revisado el 9 de Marzo del 2011.
14. Cyanocobalamin. [www.drugs.com](http://www.drugs.com). Full Prescribing Information 2010. Revisado el 9 de Marzo del 2011.
15. Mary-Frances Jett, Chakk S. Ramesha, Carl D. Brown, Sophie Chiu, et al. Characterization of the analgesic and Anti-inflammatory Activities of Ketorolac and Its Enantiomers in the rat. *J Pharm and experimental therapeutics* 1999 ;288(3): 1288-1297.
16. D. L. Vesely, "B complex vitamins activate rat guanylate cyclase and increase cyclic GMP levels," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 15: 258-262 (1985).
17. Fu, Q.G., Carstens, E., Stelzer, B., Zimmermann, M. 1988, *Neurosci. Lett.*, 95, 192-197.
18. Dakshinamurti, K., Paulose, C.S., Viswanathan, M., Siow, Y.L., Sharma, S.K., Bolster, B. 1990, *Ann. NY Acad. Sci.*, 585, 128-144.
19. Reyes-García, G., Castillo-Henkel, C., Medina-Santillán, R., Terán-Rosales, F., Granados-Soto, V. 2002, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 45, 144-146.119.
20. Bartoszyk, G.D., Wild, A. 1990. *Ann. NY Acad. Sci.*, 585, 473-476.

21. Reyes-García, G., Medina-Santillán, R., Terán-Rosales, F., Castillo-Henkel, C., Vidal-Cantú, G.C., Caram-Salas, N.L., Granados-Soto, V. 2002, Proc. West. Pharmacol. Soc., 45, 147-149.
22. Sakitama, K., Saito, K., Aikawa, M., Nago, M., Ishikawa, M. 1989, J. Nutr. Sci. Vitaminol. 35, 95-99.
23. Reeh, P.W. 1991, Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine, N. Rietbrock (Ed.), Steinkopff Verlag, Darmstadt, 51-65.
24. Tallarida, R.J. 2000, Drug Synergism and Dose-Effect Data Analysis. Chapman & Hall/CRC, New York, 1-72.
25. Roberto Medina-Santillán, Gerardo Reyes-García, Héctor I. Rocha-González and Vinicio Granados-Soto. Proc. West. Pharmacol. Soc. 47: 95-99 (2004).
26. Rocha-González, Vinicio Granados-Soto. Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. México. Datos en archivos.
27. Full Prescribing Information TORADOL® injection, oral tablets, 2002.
28. Science Lab. Thiamine HCl Material Safety Data Sheet. 2009.
29. Science Lab. Pyridoxine HCl Material Safety Data Sheet. 2009.
30. USP Cyanocobalamine HCl Material Safety Data Sheet. 2009.
31. Maier C, Nestler N, Richter H. et al. The quality of Pain Management in German Hospitals. Dtsch Arztebl Int 2010;107(36):607-14.
32. Savoia G, Alampi D, Amantea B, et al. Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010 Short versión 2010. Minerva Anesthesiol 2010; 76:657-67.
33. Allegri M, Gregori M, Niebel T. et al. Pharmacogenetics and postoperative pain: a new approach to improve acute pain management. Minerva Anesthesiol 2010;76:937-44).
34. Guevara-López U; Covarrubias-Gómez A, Ochoa-carrillo FJ, et al. Cir Ciruj 2006;74:381-396.
35. McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, et al: Clin Pharmacol Ther 1986; 39:89-93.
36. Wong H, Carpenter R, Kopacz D, et al. A Randomized, double blind evaluation of Ketorolac Tromethamine for postoperative analgesia in Ambulatory Surgery patients. Anesthesiology, 1993;78 (1):6-14.
37. Butrón-López FG, Vázquez-Labastida AB, Ávila-Castillo A, et al. Rev Mex de Anestesiología, 2005; 28 (1):27-31.
38. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G, Hernández-Jiménez S. Revista de Investigación Clínica. 2006;58(2): 126-138.
39. Jurna I. Scmerz. 1998;12:136-141.
40. Ledermann, H., Wiedey, K.D. 1989, Therapiewoche., 39, 1445-1149.
41. Stracke, H., Lindemann, A., Federlin, K. 1996, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104, 311-316.
42. Eckert, M., Schejbal, P. 1992, Fortschr. Med., 110, 544-548.
43. Flores-Murrieta. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Datos en archivo.
44. Beltran-Montoya J, Herrerias-Canedo T, Vadillo-Ortega F. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes. Datos en archivo.
45. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Br J Anaesth 2002;88:227-33.



# Esmisen®

*Fusión que restablece*

**ACCIÓN  
ANALGÉSICA**

**Ketorolaco  
trometamina**

**ACCIÓN  
ANTINEURÍTICA**

**vitaminas**

**B1**

**B6**

**B12**



Ketorolaco trometamina más vitaminas **B1** **B6** **B12**

# Esmisen®

## *Fusión que restablece*

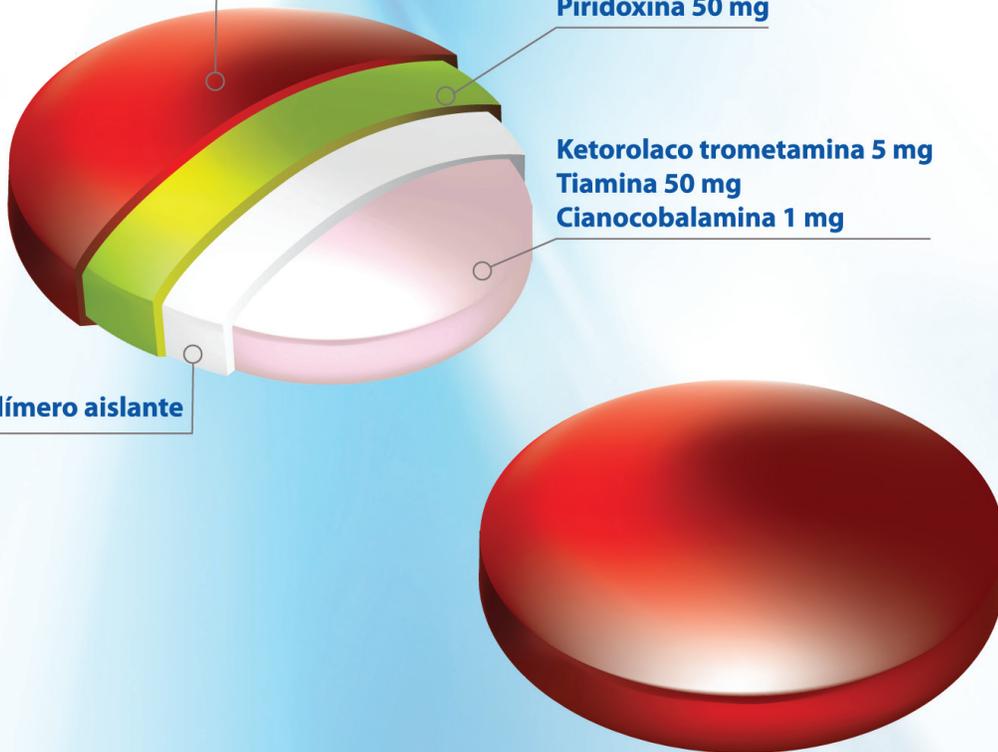
Es una **fusión de principios activos única en el mundo**, patentada desde el año 2006 ante el IMPI (Instituto Mexicano de Propiedad Industrial) y otras oficinas Internacionales de patentes.

**Cubierta protectora**

**Piridoxina 50 mg**

**Ketorolaco trometamina 5 mg**  
**Tiamina 50 mg**  
**Cianocobalamina 1 mg**

**Polímero aislante**



Así mismo, la tableta de **Esmisen** cuenta con una patente por su tecnología de fabricación, ofreciéndole una tableta con múltiples cubiertas y un adecuado tamaño para su fácil deglución.

Esta monografía terminó de imprimirse en junio de 2011  
En Lithoprints  
El tiro de esta monografía consta de 15,000 ejemplares más sobrantes para reposición

Hecho en México

**Senosiain®**

