



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Efectividad y seguridad de timolol en combinaciones y dorzolamida en combinaciones para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto y cerrado y de la hipertensión ocular

Noviembre de 2013

Reporte No.15

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados	4
Fuentes de financiación	4
Conflicto de intereses.....	4
Introducción.....	4
1. Antecedentes	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.2. Descripción de la tecnología.....	6
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	8
2.1. Pregunta de investigación.....	8
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	9
2.2.1. Criterios de inclusión	9
2.2.1.1. Población	9
2.2.1.2. Tecnología de interés	9
2.2.1.3. Comparadores.....	9
2.2.1.4. Desenlaces	9
2.2.1.5. Tipo de estudios	9
2.2.2. Criterios de exclusión	10
2.3. Metodología	10
2.3.1. Búsqueda de literatura	10
2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	10
2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda.....	11
2.3.1.3. Gestión documental	11
2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios	11
2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia	11
2.3.4. Extracción de datos	11

2.3.5.	Métodos de síntesis de la evidencia	12
2.4.	Resultados.....	12
2.4.1.	Búsqueda de literatura	12
2.4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios	12
2.4.3.	Calidad de la evidencia	12
2.4.4.	Descripción de los estudios.....	12
2.4.5.	Síntesis de la evidencia.....	12
2.4.6.	Efectividad.....	13
2.4.7.	Seguridad.....	14
3.	Discusión.....	15
4.	Conclusiones.....	17
	Referencias bibliográficas.....	18
	Anexos	20
Anexo 1.	Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.	20
Anexo 2.	Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	24
Anexo 3.	Listado de estudios incluidos.....	25
Anexo 4.	Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.	25
Anexo 5.1	Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	26
Anexo 5.2	Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación.	28
ANEXO 6.	Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.	29

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Jorge Cárdenas (JC)

Lorena Cañón (LC)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección social

Conflicto de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Introducción

1. Antecedentes

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

El glaucoma se define como una neuropatía óptica con daño estructural del nervio óptico acompañado de una disfunción visual secundaria (1). Un daño leve del nervio óptico puede ser asintomático; 50% de los pacientes en países desarrollados con glaucoma pueden no saber que padecen de dicha enfermedad (2-3) . Sin embargo, conforme la enfermedad avanza los síntomas se instauran y empeoran reduciendo la visión periférica, la sensibilidad al contraste, entre otras funciones propias de la visión, comprometiendo la realización de las actividades diarias y en última instancia, el desarrollo de ceguera.

Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma tales como diabetes, aumento en la edad, un aporte deficiente de sangre al nervio óptico, raza negra, soporte estructural inadecuado de las neuronas que componen el nervio óptico, historia familiar de glaucoma y disminución en los niveles de neurotrofinas (4). Sin embargo, la elevación de la presión intraocular (PIO) permanece como el factor de riesgo más importante (5). Esto ha sido demostrado en

estudios previos (6-8) en los que la reducción de la PIO, incluso desde valores normales, reducen la incidencia de glaucoma y la tasa de progresión de la misma (2-3)

Se describen dos tipos de glaucoma; el glaucoma de ángulo abierto, que puede ser primario (GAA) o secundario, y el glaucoma de ángulo cerrado que también puede ser primario (GAC) o secundario. En el caso del GAA, esta elevación de la PIO se debe principalmente a la alteración en el drenaje del humor acuoso, lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de la neuropatía óptica, en la cual hay pérdida progresiva de las fibras nerviosas del nervio óptico con posterior pérdida del campo visual.

El GAA es una de las causas de empeoramiento del campo visual y ceguera más importante, se estima que afecta aproximadamente 66.8 millones de personas en el mundo y se ha visto que el 10% de dichos pacientes tienen ceguera debido a esta causa (3). En EEUU 2 millones de personas tienen este diagnóstico, 900.000 tienen algún grado de alteración visual debido a este diagnóstico y 80.000 personas están legalmente ciegas (5). Para el caso de GAC su frecuencia es menor en EEUU que la del GAA, pero en personas asiáticas y esquimales la frecuencia de GAC es más elevada, con una prevalencia estimada en población china de 1.37% versus 0.11% para GAA (5).

En el caso de GAC hay un gradiente de presión entre la cámara anterior y la posterior. Dicho gradiente causa un desplazamiento anterior del iris produciendo un ángulo anatómicamente estrecho entre el iris y la córnea y en consecuencia limitando el flujo hacia la porción filtrante de la malla trabecular. La causa del desarrollo de dicho gradiente puede ser debido a un bloqueo pupilar o por neo-vascularización o cicatrices que bloquean la porción filtrante de la malla trabecular (5). La PIO en el GAC puede alcanzar los niveles de la presión arterial media que puede promediar 75 mmHg, situación que posteriormente lleva a isquemia y por ende a alteraciones visuales y ceguera. Por lo anteriormente expuesto, el tratamiento para ambos casos de glaucoma estará encaminado a la reducción de la PIO; el objetivo debe ser como mínimo un 20% menor que la presión intraocular pre-tratamiento y dicha cifra puede ser reajustada dependiendo de cada paciente (3). Se recomienda que entre mayor sea la magnitud y/o la velocidad de instauración del daño en el nervio óptico, el valor de la PIO objetivo debe ser menor (3). En pacientes con daño del nervio óptico una PIO menor a 12 mmHg es recomendada, mientras que pacientes con daño mínimo o daño temprano una PIO de 15 mmHg es aceptada (5). Dichas metas de PIO se pueden lograr mediante tratamiento médico o tratamiento quirúrgico.

El tratamiento médico es tópico ya que anteriormente había opciones sistémicas pero han caído en desuso debido a sus efectos adversos. Dentro de las opciones terapéuticas a disposición encontramos los siguientes grupos farmacológicos:

Beta bloqueadores adrenérgicos: Esta familia de medicamentos es por lo general la primera línea de tratamiento y está compuesta por timolol, levobunolol, betaxolol (el único beta 1 selectivo), carteolol y metipranol. Estos medicamentos actúan en el cuerpo ciliar ya que el bloqueo de receptores beta adrenérgicos en dicha estructura anatómica reducen la producción acuosa en el ojo.

Análogos de la prostaglandina: Junto con los bloqueadores-beta son los medicamentos más frecuentemente utilizados para reducción de la PIO (2-3). Los medicamentos que hacen parte de este grupo son: latanoprost, travoprost, Unaprostone y Bimatorprost. Este grupo de medicamentos incrementa el flujo uvoescleral y por tanto reduce la PIO.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC): La acetazolamida, Brinzolamida, Metazolamida y la dorzolamida componen este grupo terapéutico. Al igual que los beta-bloqueadores disminuyen la producción del humor acuoso, demorando la producción de bicarbonato con la reducción subsecuente de del transporte de sodio y de fluidos, por lo cual actúan sinérgicamente.

Agonistas alfa 2 adrenérgicos: Este familia farmacológica, en el caso de medicamentos tópicos oftálmicos, contiene a la Apraclonidina y a la brimonidina. Estos fármacos reducen la producción del humor acuoso debido a la vasoconstricción de vasos ciliares aferentes.

Simpaticomiméticos: Los miembros que componen esta familia terapéutica son la pilocarpina y la Aceclidina.

Las terapias farmacológicas descritas anteriormente pueden ser usadas tanto como para GAA como para GAC ya que si bien para este último el tratamiento definitivo es el quirúrgico, en el manejo agudo se puede usar el manejo médico (9).

1.2. Descripción de la tecnología

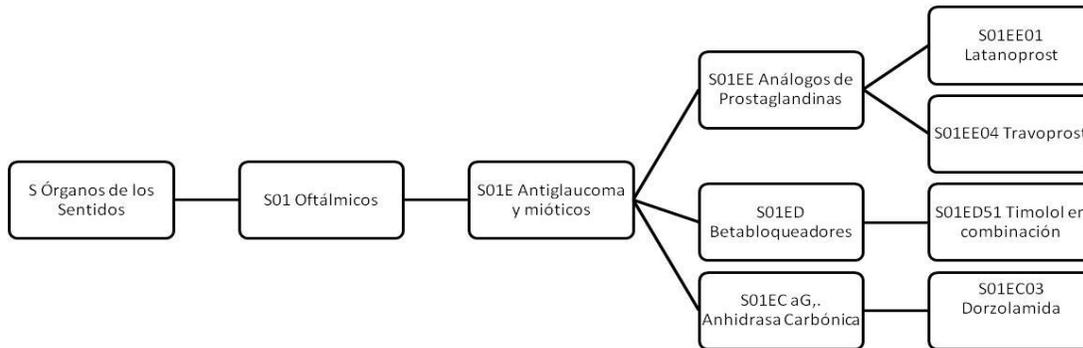
1.2 Descripción de la tecnología

El tratamiento farmacológico para el glaucoma busca disminuir la presión intraocular a un nivel que sea seguro para el paciente, disminuyendo la producción de humor acuoso o aumentando la salida del mismo del ojo, con el fin de evitar la aparición de ceguera por glaucoma

1.2.1 Código ATC

Los medicamentos empleados en el tratamiento del glaucoma pertenecen al grupo de "Órganos de los sentidos" y al subgrupo de, la descripción parcial de este grupo se presenta a continuación:

Figura 1. Descripción de niveles ATC



1.2.2 Registro INVIMA

Debido a la diversidad de sustancias que actúan como principios activos en las lágrimas artificiales se realizó la búsqueda de registros sanitarios vigentes en la base de datos disponible del INVIMA: “Listado Código Único de Medicamentos Vigentes”. Se filtraron los registros correspondientes al código ATC S01E y S01ED (5). Posteriormente se depuraron los registros y se encontraron 8 registros sanitarios vigentes para dorzolamida, 2 para travoprost, 7 dorzolamida + timolol y 3 brimonidina + timolol.

1.2.3 Información general del principio activo

Este medicamento está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o glaucoma pseudo-exfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tópico no es suficiente.

Dosificación: la dosis es una gota dos veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado. Si está utilizando otro medicamento oftálmico tópico se deben administrar al menos con diez minutos de diferencia. Se debe advertir a los pacientes que se laven las manos antes de usarlo y que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las

estructuras que los rodean. Además, se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, se pueden contaminar con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. Cuando se utiliza la oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede resultar en una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Uso pediátrico: no se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1. Pregunta de investigación

En pacientes con Glaucoma de Ángulo Abierto o Cerrado o con Presión Intraocular elevada, ¿es más efectivo y seguro el timolol y dorzolamida en combinaciones en comparación con brimonidina, timolol, latanoprost, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost o bimatoprost para reducir la presión intraocular?

P	Pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto o cerrado, o con diagnóstico de presión intraocular elevada
I	timolol y dorzolamida en combinaciones
C	brimonidina, timolol, latanoprost, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost y bimatoprost
O	Reducción de la presión intraocular, eventos adversos

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces

La pregunta de investigación fue validada teniendo en cuenta las siguientes fuentes de información: registro sanitario INVIMA, Acuerdo 029 de 2011, guías de práctica clínica, reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura, estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, consulta con expertos temáticos, y otros actores clave.

2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Criterios de inclusión

2.2.1.1. Población

- Adultos con diagnóstico de hipertensión intraocular, glaucoma de ángulo abierto o de ángulo cerrado.

2.2.1.2. Tecnología de interés

- Timolol y dorzolamida en combinaciones (Timolol con: dorzolamida, latanoprost, travoprost, bimatoprost. Dorzolamida combinado con Timolol.)

2.2.1.3. Comparadores

- Brimonidina, timolol, latanoprost, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost y bimatoprost

2.2.1.4. Desenlaces

- Reducción de la presión intraocular
- Eventos adversos

2.2.1.5. Tipo de estudios

- Revisiones sistemáticas de la literatura, con fecha de publicación igual o menor a tres años, que incluyan:
 - Ensayos controlados con asignación aleatoria.
 - Estudios cuasi-experimentales}
- En caso de no encontrar revisiones sistemáticas, ensayos clínicos con asignación aleatoria

Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane (10).

2.2.2. Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes a inglés y español.

2.3. Metodología

2.3.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (11). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)
- Trip Database (<http://www.tripdatabase.com/>)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta virtual con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron restringiendo a los artículos publicados en los últimos tres años y sin restricción de idioma.

2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los productores de tecnologías pertinentes y se indagó sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajusten a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

2.3.1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 1). Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas. Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (11) (Anexo 2).

2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (JC/LC) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes en EndNote X6®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (JC) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios fue evaluada de forma pareada por un experto metodólogo (JC) de acuerdo con los criterios AMSTAR ó Critical Appraisal Guide to a Multiple Treatment Comparison (11-12).

2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (JC), aplicando un formato estándar diseñado en Word® (Anexo 6). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

2.3.5. Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y sus respectivos desenlaces (de seguridad y efectividad) se seleccionó el estudio que cumplió con los siguientes criterios: a) disponibilidad de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza, con análisis pragmáticos "Intención a Tratar"), b) evidencia de alta calidad, c) no importante heterogeneidad clínica, estadística y metodológica y d) precisión del tamaño del efecto.

2.4. Resultados

2.4.1. Búsqueda de literatura

En el Anexo 2 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.

2.4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 2. El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 3 y 4 respectivamente.

2.4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios se presenta en el Anexo 5.

2.4.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo

2.4.5. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 4 estudios. Dos meta-análisis en red, uno elaborado en el 2011 por Dakin y cols. (13), valorado como de moderada calidad y el otro elaborado en el 2010 por Orme y cols también de moderada calidad. De los otros dos estudios, uno es un meta-análisis directo realizado por Kymes y cols. en el 2011. El otro estudio fue hecho por Boland y cols en el 2012. Ambos estudios tiene calidad moderada (Anexo 5).

2.4.6. Efectividad

En el estudio de Dakin y cols. (13), un meta-análisis en red, los autores encontraron que la combinación de timolol con dorzolamida, latanoprost o travoprost era más eficaz que el timolol en monoterapia (dorzolamida 4 estudios, 719 pacientes, diferencia de promedios de PIO -1.162 IC 95% -2.096, -0.256; latanoprost (4 estudios, 650 pacientes, diferencia de promedio de PIO -1.803 IC 95% -3.4720, -0.129; travoprost: 4 estudios 1021 pacientes, diferencia de promedio de PIO -2.041 IC 95% -2.917, -1.175). Sin embargo, la combinación de pilocarpina y timolol no produjo diferencias estadísticamente significativas (1 estudio, 257 personas, diferencia de promedio de la PIO -1.377 -2.880, 0.109).

En el otro meta-análisis de comparación de tratamiento mixto elaborado por Orme y cols. (14) se demostró que la combinación fija de latanoprost con timolol es superior que el timolol en monoterapia (no establecen número de estudios ni de pacientes, diferencia de promedio de la PIO -2.29 IC 95% -3.46, -1.11) aunque no se estableció la concentración y la posología de dichos medicamentos. También encontraron que comparado contra latanoprost como monoterapia, la misma combinación fija es más eficaz (no establecen número de estudios ni de pacientes, diferencia de promedio de la PIO -1.33 IC 95% -2.42, -0.27).

Por otro lado el estudio elaborado por Boland y cols. (15) es una evaluación de medicamentos disponibles en el tratamiento de glaucoma que evalúa la eficacia y la seguridad de éstos. Los autores encontraron que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la combinación de dorzolamida con timolol versus latanoprost a 1 mes, 2, 3 y 6 meses de comparación (a 3 meses: 6 estudios, diferencia de promedio 0.57 IC 95% -2.46, 0.96).

Aptel y cols. (16) realizaron un meta-análisis estándar comparando la eficacia y la tolerabilidad de las combinaciones fijas de timolol con análogos de prostaglandinas, contra sus componentes en monoterapia. Todas las comparaciones demostraron que la combinación fija era más eficaz que sus componentes por separado (Para latanoprost con timolol comparado contra timolol: 8 estudios, 1342 pacientes, reducción de la PIO 2.41 IC 95% 2.28, 3.18; para latanoprost con timolol comparado contra latanoprost: 6 estudios, 1292 pacientes, reducción de la PIO 1.31 IC 95% 0.66, 1.96; para bimatoprost con timolol versus timolol: 1 estudio, 796 pacientes, reducción de la PIO 1.70 IC 95% 1.19, 2.21; para la combinación de travoprost con timolol comparado contra timolol: 2 estudios, 410 personas, reducción de la PIO 1.65 IC 95% 0.51, 2.80; travoprost con timolol contra travoprost: 2 estudios, 234 personas, reducción de la PIO 2.41 IC 95% 1.53, 3.28). Sin embargo la comparación entre la combinación de bimatoprost con timolol contra Bimatoprost

no produjo resultados estadísticamente significativos (estudios, 1066 pacientes, reducción de la PIO 0.63 IC 95% -0.15, 1.41)

No se encontraron otras comparaciones entre medicamentos de interés ni estudios realizados en pacientes con GAC.

2.4.7. Seguridad

En el estudio elaborado por Orme y cols. (14) se reporta la probabilidad de desarrollar hiperemia conjuntival (ojo rojo), evento adverso más frecuente y causa importante de mala adherencia del tratamiento, de las combinaciones de un análogo de prostaglandinas con timolol. En general, la monoterapia con timolol produce menos hiperemia conjuntival que la combinación con bimatoprost (OR 0.06; IC 95% 0.02, 0.48), con travoprost (OR 0.15 IC 95% 0.08, 0.32) o con latanoprost (OR 0.47 IC 95% 0.24, 0.83). Lo mismo sucede con la brimonidina como monoterapia ya que comparada contra la combinación de bimatoprost con timolol se asocia con menor hiperemia conjuntival (OR 0.09 IC 95% 0.02, 0.86) y también contra travoprost más timolol (OR de 0.29 IC 95% 0.09, 0.69). Otra comparación que realizan los autores favorece a latanoprost versus la combinación de bimatoprost y timolol (OR 0.12 IC 95% 0.03, 0.87) y versus la combinación de travoprost y timolol con (OR 0.28 IC 95% 0.15, 0.59). Los autores también compararon la seguridad de varias combinaciones de timolol con otros agentes farmacológicos contra bimatoprost encontrando que este agente como monoterapia se asocia a mayor una mayor probabilidad de hiperemia conjuntival (Tabla 1)

Tabla 1. Odds Ratio para hiperemia conjuntival según comparación por tratamiento.

Tratamiento	Comparador	OR	95% IC	
			Límite Inferior	Límite Superior
timolol	bimatoprost-timolol	0.06	0.02	0.48
timolol	latanoprost-brimonidina	0.09	0.02	0.88
brimonidina	bimatoprost-timolol	0.09	0.02	0.86
latanoprost	bimatoprost-timolol	0.12	0.03	0.87
timolol	travoprost-timolol	0.15	0.08	0.32
timolol-pilocarpina	bimatoprost	0.22	0.05	0.59

dorzolamida-timolol	bimatoprost	0.22	0.10	0.41
latanoprost-timolol	bimatoprost	0.25	0.13	0.54
latanoprost	travoprost-timolol	0.28	0.15	0.59
brimonidina	travoprost-timolol	0.29	0.09	0.69
timolol	latanoprost-timolol	0.47	0.24	0.83

OR: Odds Ratio.

Un OR por debajo de uno indica un menor riesgo de hiperemia conjuntival con el tratamiento de la primera columna.

Tomado y adaptado de Orme y cols. (14)

Aptel y cols (16), en la evaluación de seguridad de su estudio, encontraron que la terapia combinada se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar hiperemia conjuntival cuando se comparaba con timolol (Para latanoprost con timolol: 6 estudios, 1284 pacientes, RR de 2.25 IC 95% 1.11, 4.57; travoprost con timolol: 2 estudios, 422 pacientes RR 7.75 IC 95% 2.42, 24.76; bimatoprost con timolol: 1 estudio 796 pacientes, RR 3.32 IC 95% 2.07, 5.32). Por otro lado, cuando se comparó contra el análogo de prostaglandinas respectivo la combinación de

bimatoprost + timolol se asoció con un menor riesgo de presentar eventos adversos (2 estudios, 1064 pacientes, RR 0.61; IC 95% 0.50, 0.74). Las otras comparaciones no fueron estadísticamente significativas. No se encontraron otras comparaciones entre medicamentos de interés.

3. Discusión

Para el tratamiento de glaucoma hay varias opciones terapéuticas, enumeradas anteriormente, y por tanto puede ocurrir que no hayan comparaciones directas entre ciertos tratamientos (comparaciones cabeza a cabeza) y en ocasiones es necesario apoyarse en evidencia indirecta como en los meta-análisis en red. Los resultados de los meta-análisis en red presentados en este reporte soportan una mayor efectividad de las combinaciones de medicamentos que el tratamiento como monoterapia, al igual que el estudio elaborado por Aptel y cols. (16). Sin embargo, la comparación de dorzolamida con timolol versus latanoprost tiene una efectividad similar.

En cuanto al riesgo de eventos adversos todos los artículos revelan que las combinaciones fijas se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar hiperemia conjuntival, que es el efecto adverso más frecuente (15), y por ende puede llevar a una menor adherencia al tratamiento, que es de vital importancia en glaucoma. Comparado con bimatoprost como monoterapia, las combinaciones de timolol con dorzolamida, o con pilocarpina o con latanoprost se asociaron a una menor probabilidad de desarrollo de hiperemia conjuntival. Asimismo, el timolol como monoterapia se asoció con menor riesgo de hiperemia conjuntival comparado con una combinación con un análogo de prostaglandina. La probabilidad de hiperemia conjuntival fue menor con la combinación de latanoprost, seguido por travoprost y por último bimatoprost. Orme y cols. (14) reporta que dentro de los análogos de prostaglandinas el bimatoprost es el que produce más hiperemia conjuntival, seguido por travoprost y luego por latanoprost. Incluso la combinación de latanoprost con timolol y travoprost con timolol es más segura que el bimatoprost como monoterapia y combinado con timolol, siendo este último el de mayor riesgo de producir ojo rojo.

4. Conclusiones

- **Efectividad:** en pacientes con presión intraocular o glaucoma de ángulo abierto, timolol en sus combinaciones (travoprost o latanoprost) es más efectivo que los análogos de prostaglandinas solos (latanoprost y travoprost) para la reducción de la presión intraocular. Asimismo, la combinación de timolol con travoprost, latanoprost y dorzolamida comparado con timolol solo, es más efectiva para la reducción de la presión intraocular.
- **Seguridad:** las combinaciones de medicamentos producen más hiperemia conjuntival que el tratamiento con un solo medicamento. No hay evidencia de comparaciones directas entre los medicamentos de interés para definir diferencias respecto a seguridad. La combinación de timolol con bimatoprost fue la que más eventos adversos produjo, comparado con la monoterapia de travoprost, seguido de latanoprost. dorzolamida con timolol es más seguro en comparación con bimatoprost como monoterapia. No se encontró evidencia para otras combinaciones de timolol o dorzolamida.

Referencias bibliográficas

1. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):238-42.
2. Quigley HA. Glaucoma. *The Lancet*. 2011;377(9774):1367-77.
3. Amaris P, Delgado MF, Hildegard P, Gómez F. Guía de Práctica Clínica para el manejo del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. In: Ortiz G, Sánchez JC, editors. Guías de Práctica Clínica Sociedad Colombiana de Oftalmología. Bogotá: Sociedad Colombiana de Oftalmología; 2010. p. 9-40.
4. Quigley HA, Flower RW, Addicks EM, McLeod DS. The mechanism of optic nerve damage in experimental acute intraocular pressure elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 May;19(5):505-17.
5. Skyscape. Glaucoma. In: Kauffman M, editor. *Outlines in Clinical Medicine: Skyscape*; 2013.
6. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1090-5.
7. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.
8. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79.
9. Gómez F, Belalcázar S. Guía de Práctica Clínica para el manejo del Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado. In: Ortiz G, Sánchez JC, editors. Guías de Práctica Clínica Sociedad Colombiana de Oftalmología. Bogotá: Sociedad Colombiana de Oftalmología; 2010. p. 41-56.
10. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]* 2011.
11. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.
12. Mills E, Ioannidis J, Thorlund K, Schunemann H, Puhan M, Guyatt G. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012 Sep 26;308(12):1246-53.
13. Dakin HA, Welton NJ, Ades AE, Collins S, Orme M, Kelly S. Mixed treatment comparison of repeated measurements of a continuous endpoint: An example using topical treatments for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Statistics in Medicine*. 2011;30(20):2511-35.
14. Orme M, Collins S, Dakin H, Kelly S, Loftus J. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(3):511-28.
15. Boland MV, Ervin AM, Friedman D, Jampel H, Hawkins B, Volenweider D, et al. Treatment for Glaucoma: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Review No. 60. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10061-I.). Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. p. 443.

16. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Jan-Feb;22(1):5-18.
17. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.
18. Orme M, Collins S, Dakin H, Kelly S, Loftus J. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar;26(3):511-28.

Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE® ▪ MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE® Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de alta especificidad para revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Glaucoma/ (42778) 2. glaucoma\$.tw. (43541) 3. exp Ocular Hypertension/ (44730) 4. (ocular adj5 hypertension).tw. (3931) 5. exp Intraocular Pressure/ (29527) 6. (intraocular adj5 pressure).tw. (23266) 7. (ocular adj5 tension).tw. (392) 8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (69693) 9. exp timolol/ (3265) 10. timolol.tw. (3662) 11. exp Pilocarpine/ (6238) 12. pilocarpine.tw. (6020) 13. latanoprost.tw. (1407) 14. brimonidine.tw. (646) 15. bromoxidine.tw. (34) 16. exp Acetazolamide/ (5966) 17. acetazolamide.tw. (5130) 18. exp betaxolol/ (632) 19. betaxolol.tw. (800) 20. bimatoprost.tw. (510) 21. tafluprost.tw. (97) 22. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (21589) 23. (timolol adj5 combin\$).tw. (557) 24. (dorzolamide-timolol adj5 combin\$).tw. (998) 25. (latanoprost-timolol adj5 combin\$).tw. (75) 26. (travoprost-timolol adj5 combin\$).tw. (34) 27. (bimatoprost-timolol adj5 combin\$).tw. (19) 28. (dorzolamide adj5 timolol adj5 brimonidine adj5 combin\$).tw. (19) 29. (brinzolamide adj5 timolol adj5 combin\$).tw. (32) 30. (pilocarpine adj5 timolol adj5 combin\$).tw. (49) 31. 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 (558) 32. 8 and 22 and 31 (478) 33. limit 32 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (maximizes specificity)") (7)
# de referencias identificadas	7
# de referencias sin duplicados	6

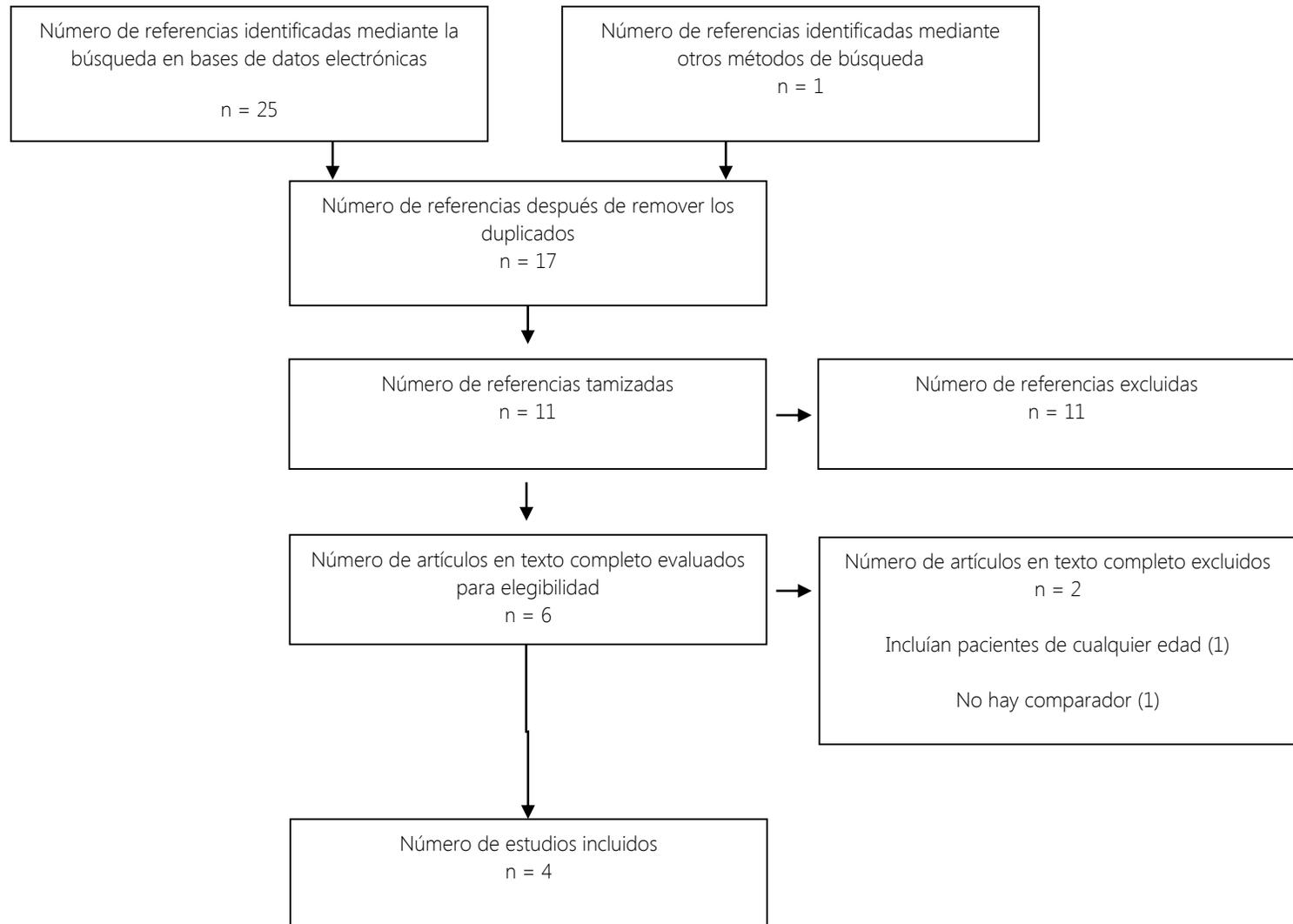
Reporte de búsqueda electrónica 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	-EMBASE.com
Fecha de búsqueda	30/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro para revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas y meta análisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'glaucoma'/exp (62904) 2. glaucoma:ab,ti (46514) 3. 'intraocular hypertension'/exp (7989) 4. (intraocular NEAR/5 hypertension):ab,ti (488) 5. 'intraocular pressure'/exp (35696) 6. (intraocular NEAR/5 pressure):ab,ti (25933) 7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (90349) 8. 'acetazolamide'/exp (15651) 9. acetazolamide:ab,ti (5934) 10. 'timolol'/exp (9987) 11. timolol:ab,ti (4383) 12. 'pilocarpine'/exp (12753) 13. pilocarpine:ab,ti (7014) 14. 'latanoprost'/exp (3126) 15. latanoprost:ab,ti (1557) 16. 'brimonidine'/exp (3481) 17. brimonidine:ab,ti (732) 18. bromoxidine:ab,ti (40) 19. 'bimatoprost'/exp (1098) 20. bimatoprost:ab,ti (551) 21. 'tafluprost'/exp (166) 22. tafluprost:ab,ti (98) 23. 'betaxolol'/exp (2946) 24. betaxolol:ab,ti (988) 25. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 (43737) 26. 'bimatoprost plus timolol'/exp (94) 27. (bimatoprost NEAR/5 timolol):ab,ti (96) 28. 'brinzolamide plus timolol'/exp (38) 29. (brinzolamide NEAR/5 timolol):ab,ti (65) 30. 'dorzolamide plus timolol'/exp (687) 31. dorzolamide NEAR/5 timolol):ab,ti (328) 32. 'latanoprost plus timolol'/exp (264) 33. (latanoprost NEAR/5 timolol):ab,ti (385) 34. 'timolol plus travoprost'/exp (133) 35. (timolol NEAR/5 travoprost):ab,ti (120) 36. (dorzolamide NEAR/5 brimonidine):ab,ti (85) 37. 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 (1321)

	38. 7 AND 25 AND 37 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py
# de referencias identificadas	14
# de referencias sin duplicados	14

Reporte de búsqueda electrónica 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Cochrane u otras revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MeSH descriptor: [Glaucoma] (2109) 2. glaucoma:ti,ab,kw (4145) 3. MeSH descriptor: [Ocular Hypertension] (2361) 4. ocular near/5 hypertension:ti,ab,kw (1456) 5. MeSH descriptor: [Intraocular Pressure] (2718) 6. intraocular near/5 pressure:ti,ab,kw (4649) 7. ocular near/5 tension:ti,ab,kw (55) 8. {or #1-#7} (6189) 9. MeSH descriptor: [timolol] (895) 10. timolol:ti,ab,kw (1616) 11. MeSH descriptor: [Pilocarpine] (245) 12. pilocarpine:ti,ab,kw (522) 13. latanoprost:ti,ab,kw (651) 14. brimonidine:ti,ab,kw (352) 15. bromoxidine:ti,ab,kw (0) 16. MeSH descriptor: [Acetazolamide] (281) 17. acetazolamide:ti,ab,kw (484) 18. MeSH descriptor: [betaxolol] (193) 19. betaxolol:ti,ab,kw (363) 20. bimatoprost:ti,ab,kw (192) 21. tafluprost:ti,ab,kw (13) 22. {or #9-#21} (3163) 23. timolol near/5 combination:ti,ab,kw (341) 24. dorzolamide near/5 timolol near/5 combination:ti,ab,kw (143) 25. Tavoprost near/5 timolol near/5 combination:ti,ab,kw (0) 26. bimatoprost near/5 timolol near/5 combination:ti,ab,kw (20) 27. brinzolamide near/5 timolol near/5 combination:ti,ab,kw (7) 28. dorzolamide near/5 timolol near/5 brimonidine near/5 combination:ti,ab,kw (21) 29. pilocarpine near/5 timolol near/5 combination:ti,ab,kw (41) 30. {or 23-29} (343) 31. 8 and 22 and 30 from 2010 to 2013. (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4



Anexo 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Anexo 3. Listado de estudios incluidos.

Boland MV, Ervin AM, Friedman D, Jampel H, Hawkins B, Vollenweider D, y cols. Treatment for Glaucoma: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Review No. 60. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10061-I.). Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. p. 443.

Dakin HA, Welton NJ, Ades AE, Collins S, Orme M, Kelly S. Mixed treatment comparison of repeated measurements of a continuous endpoint: An example using topical treatments for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Statistics in Medicine*. 2011;30(20):2511-35.

Apfel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Ophthalmology*. 2012 Jan-Feb;22(1):5-18.

Orme M, Collins S, Dakin H, Kelly S, Loftus J. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(3):511-28.

Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A, y cols. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 May;29(4):382-9. Incluían pacientes de cualquier edad.

Webers CAB, Beckers HJM, Zeegers MP, Nuijts RMMA, Hendrikse F, Schouten JSAG. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical (beta)-blocker therapy: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2067-74.e6. No hay comparador

Anexo 5.1 Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR (17)).

Criterio	Aptel 2011(16)	Boland 2012 (15)
<p>1. ¿Fue provisto un diseño a priori?</p> <p>La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.</p>	Si	Si
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?</p> <p>Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</p>	Si	Si
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?</p> <p>La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</p>	Si	Si
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?</p> <p>Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</p>	NA	NA
<p>5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)?</p> <p>Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.</p>	NA	NA
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?</p> <p>Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</p>	Si	Si

<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?</p> <p>Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de eficacia, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</p>	NA	Si
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?</p> <p>Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</p>	No	Si
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?</p> <p>Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</p>	Si	NA
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?</p> <p>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</p>	No	No
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?</p> <p>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</p>	Si	Si
<p>Calidad global: Baja (0-3), Media (4-7), Alta (8-11)</p>	6	7

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Anexo 5.2 Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación (ISPOR-Mills y cols.(12)).

Criterios		Dakin y cols. 2011 (13)	Orme y cols. 2010 (18)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 	Si	Si
	¿Las medidas de resultados son descritas?	Si	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis 	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	No	No
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Datos de estudios individuales? ¿Red de estudios?	N/A	N/A
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No	No
	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco 	No	Si
Calidad global:		6/10	7/10

ANEXO 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Dakin 2011 (13)	Boland 2012 (15)	Aptel 2012 (16)	Orme 2010 (18)
Tipo de revisión	Meta-análisis en red	Revisión sistemática	Meta-análisis	Meta-análisis en red
Población	Adultos con hipertensión ocular o con Glaucoma de ángulo abierto	Mayores de 40 años con diagnóstico de hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto	Adultos con hipertensión ocular o con Glaucoma de ángulo abierto	Adultos con hipertensión ocular o con Glaucoma de ángulo abierto
Comparaciones (intervención <i>versus</i> comparador)	travoprost 0.004% cada 24 hrs Vs timolol 0.5% cada 12 horas	travoprost Vs latanoprost travoprost Vs timolol	latanoprost 0.005% + timolol 0.5% Vs latanoprost 0.005%; latanoprost 0.005% + timolol 0.5% Vs timolol 0.5%; bimatoprost 0.03% + timolol 0.5% Vs bimatoprost 0.03%; bimatoprost 0.03%+timolol 0.5% Vs timolol 0.5%; travoprost 0.004% + timolol 0.5% Vs travoprost 0.004%; travoprost 0.004% + timolol 0.5% Vs timolol 0.5%	travoprost Vs timolol travoprost Vs latanoprost
Desenlaces (método/técnica de evaluación)	Reducción de la PIO (modelos estadísticos)	Reducción de la PIO, eventos adversos	Reducción de la PIO, eventos adversos	Reducción de la PIO, eventos adversos
Diseño de los estudios incluidos	RCTs	Meta análisis/RCTs	RCTs	RCTs
Bases de datos consultadas	Medline, Embase, Cochrane library	Medline, Embase, Cochrane library, LILACS	Medline, Embase, Cochrane library, Clinical Trials.gov, Controlled-trial.com	Medline, Embase, Cochrane library

Fuentes de literatura gris	No	No	No	Si
Fecha de búsqueda	30/05/2008	02/03/2011	08/2010	03/2007
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el 30/05/2008	Desde su creación hasta 02/03/2011	Desde su creación hasta 08/2010	Desde su creación hasta 03/2007
Restricciones de lenguaje	Inglés	Inglés	No	Inglés
Otros límites empleados	No	No	No	No
Número de estudios incluidos, relevantes para la evaluación (por desenlace)	8	Vs. timolol:1 Vs. latanoprost:2	latanoprost 0.005% + timolol 0.5% Vs latanoprost 0.005%: 6; latanoprost 0.005% + timolol 0.5% Vs timolol 0.5%: 7; bimatoprost 0.03% + timolol 0.5% Vs bimatoprost 0.03%: 2; bimatoprost 0.03%+timolol 0.5% Vs timolol 0.5%: 1; travoprost 0.004% + timolol 0.5% Vs travoprost 0.004%: 2; travoprost 0.004% + timolol 0.5% Vs timolol 0.5%: 2	No establecido
Subgrupos	No	No	No	No
Fuente de financiación	Pfizer	AHRQ	Universidad de Lyon	Pfizer
Conclusiones	travoprost más eficaz que timolol.	travoprost igual de eficaz que latanoprost, más eficaz que timolol. latanoprost menos	A excepción de la combinación bimatoprost 0.03% + timolol 0.5% Vs bimatoprost 0.03%: las otras combinaciones son más eficaces que la monoterapia. La monoterapia con timolol es más segura que las combinaciones fijas .bimatoprost como monoterapia más efectos adversos que	No hay diferencias estadísticamente significativas en eficacia. Más efectos adversos que timolol y que latanoprost.

		eventos adversos que travoprost.	la combinación de esta con timolol. Otras comparaciones no hay diferencias significativas.	
--	--	----------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	--