



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

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

Octubre 2013

Reporte No. 12

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	9
2.1. Pregunta de investigación	9
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	10
2.2.1.3. Comparadores	10
2.2.1.4. Desenlaces	10
2.2.1.5. Tipo de estudios	10
2.2.2. Criterios de exclusión	10
2.3. Metodología	11
2.3.1. Búsqueda de literatura	11
2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	11
2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda	12
2.3.1.3. Gestión documental	12
2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios	12
2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia	12
2.3.4. Extracción de datos	12
2.3.5. Métodos de síntesis de la evidencia	12
	2

2.4.	Resultados	13
2.4.1.	Búsqueda de literatura	13
2.4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	13
2.4.3.	Calidad de la evidencia	13
2.4.4.	Descripción de los estudios.....	13
2.4.5.	Síntesis de evidencia	13
2.4.6.	Efectividad.....	13
2.4.7.	Seguridad	14
3.	Discusión.....	14
4.	Conclusiones.....	15
	Referencias bibliográficas.....	16
	Anexos	17
	Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.	17
	Anexo 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	20
	Anexo 3. Listado de estudios incluidos.....	21
	Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.	21
	Anexo 5.1 Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación	22
	Anexo 5.2 Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación	23
	Anexo 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.	24

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 Bimotorprost. 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).

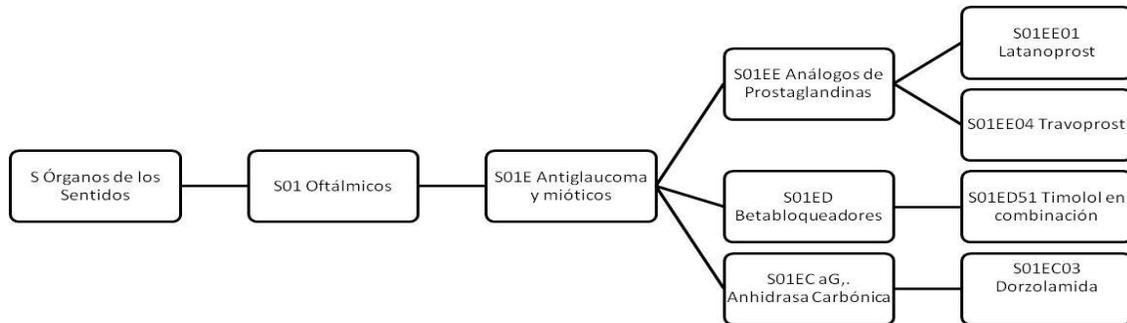
1.2. Descripción de la tecnología

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 Información General del Principio Activo

Dorzolamida hidrocloreuro es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La administración tópica en el ojo disminuye la hipertensión intraocular, ya esté o no asociada con glaucoma. La hipertensión intraocular es un factor de riesgo importante en la patogenia de la lesión del nervio óptico y de la pérdida del campo visual. Dorzolamida no produce contracción pupilar y reduce la presión intraocular sin efectos secundarios, tales como ceguera nocturna y espasmo acomodativo. Ejerce un efecto mínimo o nulo sobre la velocidad del pulso o la presión arterial.

Dosificación

Cuando se emplea como monoterapia, la dosis es una gota en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados, tres veces al día. Cuando se emplea como terapia coadyuvante con un betabloqueante oftálmico, la dosis es una gota en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados dos veces al día.

Cuando dorzolamida sustituye a otro agente oftálmico antiglaucoma, interrumpa el otro fármaco después de completar la dosis adecuada de un día, y al siguiente día comenzar la administración.

Si se emplea más de un fármaco oftálmico tópico, los fármacos deben administrarse con un intervalo de tiempo mínimo de 10 minutos.

Debe indicarse a los pacientes que eviten el contacto del extremo del envase dispensador con el ojo o las estructuras adyacentes. Asimismo, debe indicarse a los pacientes que las soluciones oculares, si se manejan incorrectamente, pueden contaminarse con bacterias comunes que producen infecciones oculares.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en los niños.

Condiciones y Precauciones

Dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que debe ser utilizado con precaución en esos pacientes. Así mismo, no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado. El tratamiento de los pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere medidas terapéuticas además de la administración de agentes hipotensores oculares.

Los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener mayor riesgo de urolitiasis durante la administración del medicamento, dado que es un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente y se han comunicado raramente eventos de urolitiasis.

Si se observan reacciones alérgicas (conjuntivitis y reacciones en los párpados) o reacciones graves de hipersensibilidad, debe considerarse la discontinuación del tratamiento.

No se recomienda la administración concomitante de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

En pacientes con defectos corneales crónicos previos y/o antecedentes de cirugía intraocular se han comunicado edemas corneales y descompensaciones corneales irreversibles durante el uso del medicamento, por esta razón, debe utilizarse con precaución en esos pacientes.

Después de intervenciones de filtración, con la administración de tratamientos supresores acuosos se han comunicado desprendimientos coroideos concomitantes con hipotonía ocular.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni con acidosis hiperclorémica. Dado que dorzolamida y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente por los riñones, está contraindicada en dichos pacientes.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1. Pregunta de investigación

En pacientes con Glaucoma de Ángulo Abierto (GAA) o Cerrado (GAC) o con Presión Intraocular (PIO) elevada, ¿es más efectiva y segura la dorzolamida 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	dorzolamida
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

- Dorzolamida

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 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 6

2.4.5. Síntesis de evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 2 estudios. Uno elaborado por Boland y cols. (13), valorado como de moderada calidad. El otro elaborado en el 2011 por Dakin y cols. (14), valorado como de moderada calidad (Anexo 5).

2.4.6. Efectividad

El estudio de Dakin y cols. (14) comparó varias concentraciones de dorzolamida contra timolol. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, el único aprobado en Colombia es la concentración del 2%. Comparando la reducción de la PIO, dorzolamida al 2% contra timolol 0.5% cada 8 horas, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en favor del timolol

(7 estudios, 3000 pacientes, 1.15 IC 95% 0.34, 1.964). dorzolamida a una dosis cada 12 horas, no arrojó diferencias estadísticamente significativas para la reducción de la PIO (1 estudio, 72 pacientes, -1.01 -2.88,0.86). Asimismo, en el estudio elaborado por Boland y cols. (13) se encontró que los pacientes que estaban bajo el tratamiento con latanoprost tenían una mayor reducción de la PIO (1 estudio, no especifican número de pacientes, -2.64; IC 95%: -3.250,-2.040).

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

2.4.7. Seguridad

En el aspecto de la seguridad de la dorzolamida, el estudio de Dakin y cols. (14) no menciona desenlace alguno, mientras que el reporte de Boland y cols. (13) únicamente menciona que no hay diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de eventos adversos (abandono en el tratamiento debido a los efectos adversos, hiperemia ocular, otros eventos adversos oculares y eventos adversos serios), entre latanoprost y dorzolamida, basado en dos estudios.

No se encontraron otras comparaciones entre medicamentos de interés.

3. Discusión

La búsqueda de la literatura no arrojó muchos resultados comparando la dorzolamida contra otros medicamentos de interés, ya que sólo dos estudios fueron identificados con la estrategia de búsqueda.

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). Los resultados del meta-análisis en red presentados en este reporte dan cuenta de una efectividad similar o incluso inferior de la dorzolamida comparada contra timolol cada 12 horas. Asimismo, la dorzolamida tiene una efectividad inferior que el latanoprost, teniendo ambos un perfil de seguridad similar.

Las guías de práctica clínica (3) sugieren comenzar el tratamiento en monoterapia con timolol o con latanoprost, que es el análogo de prostaglandinas que menos eventos adversos presenta; los resultados aquí presentados apoyan esta recomendación

4. Conclusiones

- Efectividad:

Dorzolamida es menos efectiva para disminuir la presión intraocular que timolol y latanoprost en pacientes con GAA o PIO. No se encontraron comparaciones contra brimonidina, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost y bimatoprost.

- Seguridad:

No hay diferencias en eventos adversos entre dorzolamida y latanoprost. . No se encontraron comparaciones contra timolol, brimonidina, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost y bimatoprost.

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. 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.
14. 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.
15. 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.

Anexos

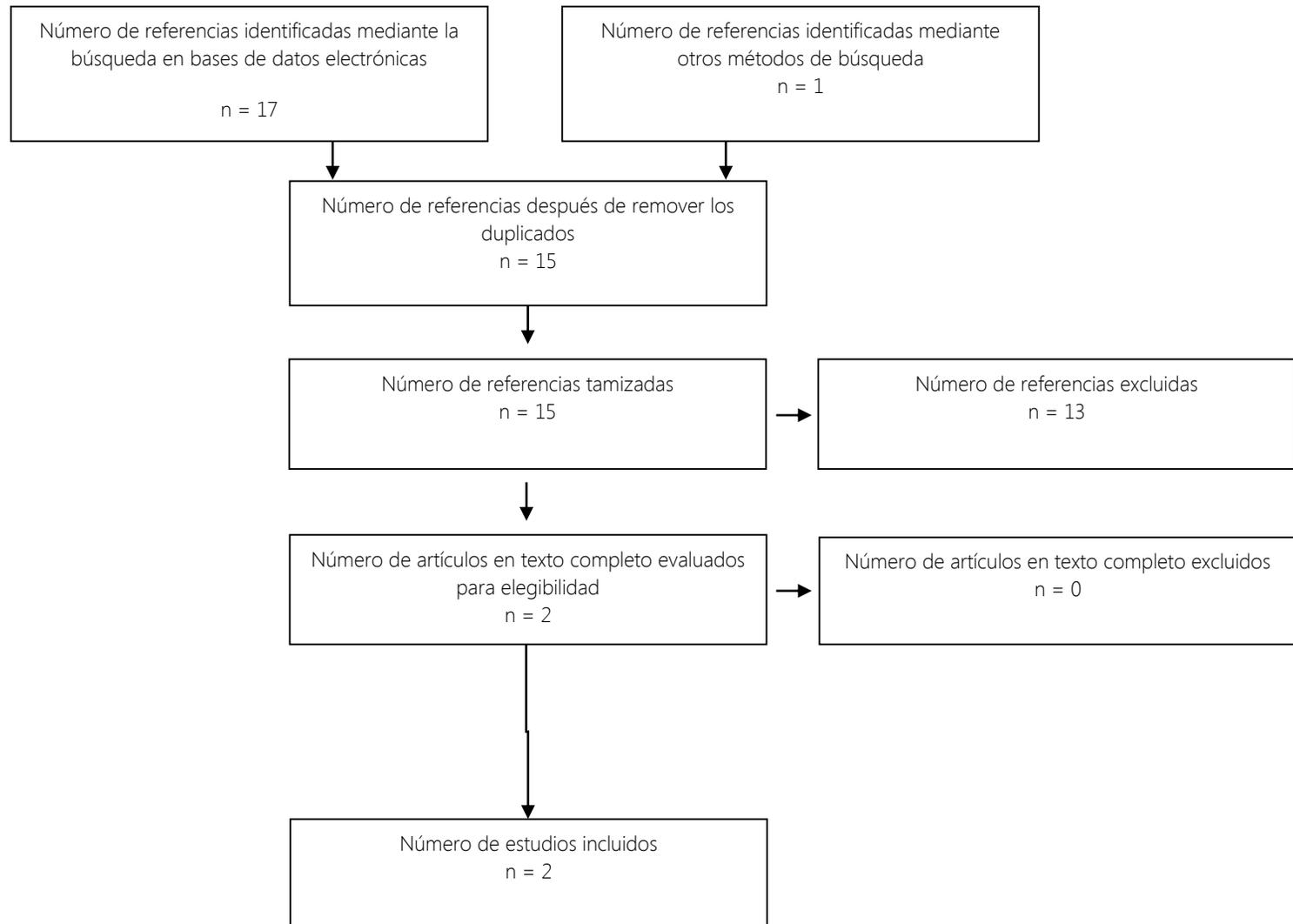
Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

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. dorzolamide.tw. (711) 24. 8 and 22 and 23 (441) 25. limit 24 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (maximizes specificity)") (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	4

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)	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. 'dorzolamide'/exp (1964) 27. dorzolamide:ab,ti (789) 28. 26 OR 27 (2119) 29. 7 AND 25 AND 28 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (12)
# de referencias identificadas	12
# de referencias sin duplicados	12

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	Ninguno
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. dorzolamide:ti,ab,kw (427) 24. 8 and 22 and 23 from 2010 to 2013 (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

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. HHSA 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.

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

Ninguno

Anexo 5.1 Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR (15)).

Criterio	Boland 2012 (13)
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? 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.	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? 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.	NA
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	NA
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? 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.	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? 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.	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? 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?).	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? 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).	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si
Calidad global: Baja (0-3), Media (4-7), Alta (8-11)	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 2011 (14)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	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
	¿Las medidas de resultados son descritas?	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
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	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
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo?	Si
	¿Los modelos competidores son comparables?	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No
Discusión	¿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
Calidad global:		6/10 Calidad

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

	Boland 2012 (13)	Dakin 2010 (14)
Tipo de revisión	Revisión sistemática	Meta análisis en red
Población	Mayores de 40 años con diagnóstico de hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto	Adultos con hipertensión ocular o con Glaucoma de ángulo abierto
Comparaciones (intervención <i>versus</i> comparador)	dorzolamida Versus latanoprost	dorzolamida 2% cada 8 ó 12 hrs Versus timolol 0.5% cada 12 horas
Desenlaces (método/técnica de evaluación)	Reducción de la PIO	Variación de PIO (modelos estadísticos)
Diseño de los estudios incluidos	Meta análisis/RCTs	RCTs
Bases de datos consultadas	Medline, Embase, Cochrane library, LILACS	Medline, Embase, Cochrane library
Fuentes de literatura gris	No	No
Fecha de búsqueda	02/03/2011	30/05/2008
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta 02/03/2011	Desde su creación hasta el 30/05/2008
Restricciones de lenguaje	Inglés	Inglés
Otros límites empleados	No	No
Número de estudios incluidos, relevantes para la evaluación (por desenlace)	1	dorzolamida cada 8 horas:7 dorzolamida cada 12 horas:1
Subgrupos	No	No
Fuente de financiación	AHRQ	Pfizer
Conclusiones	latanoprost más eficaz que dorzolamida sin diferencias estadísticamente significativas entre eventos adversos.	<u>dorzolamida cada 8 horas</u> : Más eficacia para timolol <u>dorzolamida cada 12 hrs</u> : Resultado no estadísticamente significativo.