

Análisis de impacto presupuestal del timolol en combinación con travoprost o latanoprost, dorzolamida en combinación con travoprost o latanoprost, timolol en combinación con dorzolamida, travoprost y brimonidina más timolol para el tratamiento de pacientes con glaucoma

Grupo desarrollador

Grupo de Investigación en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena – Fundación Salutia

Autores

Martín Romero MD (c) PhD,
Marrugo Rubén Eco (c) Msc,
Acero German Fin,
Sánchez Oswaldo MD Epid.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud - IETS

Diana Isabel Osorio
Egdda Patricia Vanegas

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos 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 del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una entidad patológica compuesta por una serie de alteraciones oculares, en la cual la presión intraocular es demasiado alta para permitir el normal funcionamiento del nervio óptico. Esta patológica sin tratamiento oportuno conduce a reducción de la capacidad o ceguera (1).

Existen diferentes tipos de glaucoma: el glaucoma primario de ángulo abierto que se define como una neuropatía óptica crónica y progresiva que presenta cambios morfológicos característicos en la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina, estos cambios están asociados a la presión intraocular (2). Por su parte, el glaucoma primario de ángulo cerrado, se refiere al proceso progresivo de oclusión del ángulo camerular por oposición o sinequias periféricas anteriores iridiabas con o sin presencia del mecanismo de bloqueo pupilar y en ausencia de otras causas desencadenantes. Independiente del tipo de glaucoma, el tratamiento busca lograr un rango estable de presión intraocular al cual sea posible retardar el daño del nervio (2).

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que representa la adopción de timolol en combinación con travoprost o latanoprost, dorzolamida en combinación con travoprost o latanoprost, timolol en combinación con dorzolamida y brimonidina más timolol en comparación con timolol, latanoprost, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost, bimatoprost y betaxolol, en el Plan Obligatorio de Salud (POS) para el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) o cerrado (GAC) o con presión intraocular (PIO).

TRATAMIENTO ACTUAL

Actualmente timolol es el principal medicamento utilizado dentro del sistema de salud colombiano por estar incluido en el plan de beneficios. Sin embargo, existen en la actualidad múltiples combinaciones dentro del mercado así como, monoterapias que disminuyen la frecuencia de aplicación y ayudan a disminuir la presión intraocular por medio de la reducción del humor acuoso o aumentando el drenaje a nivel trabecular. Generalmente se han utilizado fármacos de administración tópica como los beta bloqueadores, los inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes parasimpaticomiméticos y recientemente los análogos de prostaglandinas y las asociaciones a dosis fijas de diferentes grupos terapéuticos.

TIMOLOL

Timoptol está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con: hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto crónico, afaquia y glaucoma, glaucoma secundario (algunos casos), ángulos estrechos e historia de cierre de ángulo estrecho, inducido espontánea o iatrogénicamente en el ojo opuesto en quienes es necesaria la reducción de la presión intraocular. Es un beta bloqueador no selectivo sin actividad estimulante o depresora cardíaca directa significativa ni actividad anestésica local.

LATANOPROST

Esta indicado en la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Su mecanismo de acción consiste en aumentar el drenaje uveoescleral, es un agonista selectivo del receptor prostanoide de la PgF2alfa.

ACETAZOLAMIDA

Fármaco que inhibe la anhidrasa carbónica, la cual se encarga de producir y distribuir el ácido carbónico en el organismo (5), pertenece al grupo de la sulfonamida y no posee efecto bacteriostático. Disminuye la secreción de humor acuoso y por consiguiente disminuye la presión intraocular, efecto necesario en el glaucoma y en ciertas condiciones no glaucomatosa (14) (15)

PILOCARPINA

Es un miótico (parasimáticomimético) usado para controlar la presión intraocular, actúa a través de la estimulación de los neuroreceptores muscarínicos del músculo liso que se encuentran a nivel del iris. La respuesta clínica permite generar una miosis que se acompaña con el descenso de la presión intraocular, dado por una mayor tensión a nivel del espón escleral y una apertura de la red trabecular que facilita el flujo del humor acuoso (16)(17).

TAFLUPROST

Es un pro fármaco del ácido de tafluprost, metabolito biológicamente activo. Se trata de un análogo fluorado de la prostaglandina F2alfa. Altamente potente y selectivo del receptor FP prostanoide humano, aumenta el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo trabecular y los conductos uveoesclera (18).

BETAXOLOL

Es un beta bloqueador relativamente selectivo, presenta menos efectos adversos respiratorios que otros beta bloqueadores no selectivos. Durante años, los beta bloqueadores tópicos han sido considerados como tratamiento de elección del glaucoma, sin embargo con la introducción de los análogos de las prostaglandinas han pasado a ser considerados como fármacos de primera línea (21).

BIMATOPROST

Prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina F2alfa, que no actúa a través de ningún receptor de prostaglandinas conocido. Actúa disminuyendo la tensión intraocular aumentando el humor acuoso a través del cuerpo trabecular e intensificando el drenaje úveoescleral (22).

TECNOLOGÍAS EVALUADAS

La dorzolamida, la brimonidina, el timolol, el travoprost y la pilocarpina se emplean en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular, lo que puede llevar a la pérdida gradual de la visión. Estos medicamentos se usan en aquellos pacientes cuya condición no ha respondido a otro tipo de medicamentos. La dorzolamida pertenece a los inhibidores tópicos de anhidrasa carbónica. El timolol pertenece a los beta bloqueadores tópicos. La combinación de dorzolamida y timolol disminuye la presión en el ojo al reducir la producción de líquidos naturales en el ojo. El Travoprost administrado por la vía oftálmica se usa para tratar el glaucoma e hipertensión ocular. Pertenece a los análogos de la prostaglandina.

DORZOLAMIDA 20 MG + TIMOLOL 5 MG SOLUCION OFTALMICA

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es apropiada.

TRAVOPROST

Indicado paraglaucoma de ángulo abierto. Es un agonista de las prostaglandinas uniéndose a sus receptores, produciéndose una reducción de la PIO por vasodilatación y aumento del flujo uveoscleral del humor acuoso (1).

DORZOLAMIDA

Está indicado para el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otro glaucoma secundario de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es apropiada. Dorzolamida hidrocloreto es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente enlenteciendo la formación de iones bicarbonato con la subsiguiente reducción del transporte de sodio y fluido.

BRIMONIDINA

Está indicado en la reducción de la presión ocular, presión intraocular elevada en los pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Es un agonista del receptor alfa2 adrenérgico que reduce la PIO aumentando el flujo de salida uveoscleral y reduciendo la formación de humor acuoso.

DORZOLAMIDA en combinación con LATANOPROST

Un estudio clínico aleatorizado de 12 semanas, prospectivo, multicéntrico, abierto, comparó la eficacia y seguridad de los regímenes de combinación fija (latanoprost - timolol y brinzolamida versus con dorzolamida - timolol y latanoprost) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, sus

conclusiones aseguran igualdad en los resultados de seguridad y efectividad para ambas combinaciones (19).

DORZOLAMIDA en combinación con TRAVOPROST.

Una revisión retrospectiva evaluó el cambio de la presión intraocular después de adicionar hidrocloreto de dorzolamida al 2% en pacientes manejados con travoprost. Los resultados de este estudio estimaron una reducción media de la presión intraocular del 20,6% después de la adición de dorzolamida clorhidrato (20).

INSUMOS Y MÉTODOS

- Guías de práctica clínica:

Actualmente no existe una guía de práctica clínica para el manejo del glaucoma, sin embargo, la Sociedad Colombiana de Oftalmología en su página web, proporciona acceso a diferentes guías de manejo para patologías, entre ellas se encuentran la guía de: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. En ella identifican al GPAA como un problema de salud pública en los Estados Unidos, con una prevalencia de la enfermedad en adultos mayores de 40 años en aproximadamente 1,86%.

- Revisión de la literatura especializada

- Aunque existen reportes de la existencia del Observatorio Iberoamericano de Salud Visual, creado en 2008, no es posible acceder a alguna plataforma de información, reporte o informes preliminares, por su parte el observatorio de la discapacidad en España agrupa por discapacidad visual sin especificar el glaucoma.
- En una búsqueda directa en la revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología, encontramos relacionado con prevalencia de glaucoma de ángulo abierto y ángulo camerular estrecho realizada en Medellín entre personas de 40 y 92 años, este estudio, el cual estima que en Medellín y su área metropolitana existen aproximadamente 7.500 personas con glaucoma de ángulo abierto, y 51.100 personas de ángulos camerulares estrechos, para una relación del 1 y 6,5% respectivamente (1).
- En el proyecto visión 2020 se relacionan los estudios que evalúan la epidemiología del glaucoma en latinoamericanos, describiendo tres estudios epidemiológicos que por su rigor metodológico fueron seleccionados. (i) En el Proyecto VER, Quigley y coinvestigadores reportan los resultados tras examinar a 4.774 mexicanos o mexicano-americanos en el estado de Arizona, Estados Unidos, encontrándose una prevalencia de 1,97% (IC 95%, 1,58%-2,36%) de glaucoma de ángulo abierto, incrementándose de 0,50%, en los del rango de edad de 41 a 49 años, hasta 12,63% en los mayores de 80 años; la prevalencia de

glaucoma de ángulo cerrado fue de 0,10%. En contraste, el estudio LALES (the Los Angeles Latino EyeStudy) se diseñó de manera óptima para estimar valores más precisos de glaucoma. En dicho estudio se demostró que la prevalencia de glaucoma de ángulo abierto en latinos fue de 4,74% (IC 95%, 4,22-5,30%) y también tenía un crecimiento exponencial relacionado a la edad que rebasaba el 20% en los mayores de 80 años de edad; sin embargo, el 75% de los identificados con glaucoma no sabían que eran portadores de dicha enfermedad.

- La Fundación Salutia, dentro del proyecto *análisis de la salud visual en Colombia*, realizó un estudio descriptivo de los registros individuales de pacientes de las principales ciudades de Colombia (Bogotá, Medellín, Bucaramanga y Barranquilla), atendidos en centros especializados de oftalmología; la proporción de pacientes con diagnósticos relacionados con glaucoma es de 7,8% del total de la consulta.

- Decisión

Población con la condición de salud: según los datos reportados por Gaviria y colaboradores, en Colombia existe una prevalencia de glaucoma del 7,5% entre personas de 40 y 92 años de edad, de los cuales el 1% corresponde a pacientes con glaucoma de ángulo abierto, y 6,5% a pacientes con glaucoma de ángulos camerulares estrechos (1).

Población refinada: todos los pacientes con glaucoma serían la población objeto de las tecnologías evaluadas, por lo tanto no es necesario realizar refinamiento de población.

- Consulta SISPRO

Enfermedad	Códigos	Nombre	Nº de pacientes 2012
Glaucoma	H401	Glaucoma primario de ángulo abierto	21.287
	H402	Glaucoma primario de ángulo cerrado	

Tratamientos:

Se realizó la conversión de las distintas dosis (gotas), para obtener una medida estándar en mililitros. La proporción utilizada para esta conversión fue de: 20 gotas equivalen a un ml.

Tecnologías actuales:

Timolol

La dosis recomendada para la concentración de 2,5 mg/ml es una gota cada 12 horas. Si no se presenta una respuesta clínica adecuada, se puede administrar 1 gota cada 12 horas de concentración 5mg/ml (3)

Dosis: 0,125 mg

Frecuencia de uso: 2 veces al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Latanoprost

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de latanoprost de 0.05 mg/ml de colirio en el ojo o los ojos afectados una vez al día (4).

Dosis: 0,0025mg

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Acetazolamida

La ficha técnica proporcionada por el laboratorio farmacéutico recomienda acetazolamida de 250 mg de dos a cuatro veces al día por vía oral (5).

Dosis: 750 mg

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Pilocarpina

La US Food and DrugAdministration, recomienda en la ficha técnica para este medicamento una gota en el ojo o los ojos afectados cuatro veces al día en concentración 1% (10 mg/mL), 2% (20 mg/mL) o 4% (40 mg/mL) (6).

Dosis: 4 mg

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Betaxolol

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de betaxolol equivalente a 0,25% de betaxololcolirio en el ojo o los ojos afectados dos veces al día (7).

Dosis: 0,025

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Tafluprost

La US Food and Drug Administration, recomienda en la ficha técnica administrar una gota en el ojo o los ojos afectados una vez al día para la presentación de 0.015 mg/ml.

Dosis: 0,00075 mg

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Bimatoprost

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de bimatoprost de 0.1mg/ml de colirio en el ojo o los ojos afectados una vez al día (8)

Dosis: 0,005 mg (0,05ml)

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Nueva tecnología:

Brimonodina+Timolol

La US Food and Drug Administration, recomienda en la ficha técnica para este medicamento una gota de Brimonidina + Timolol en el ojo o los ojos afectados dos veces al día, con 12 horas de diferencia aproximadamente (9).

Dosis: 0,02 mg (expresado como brimonidina)

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Timolol+Latanoprost

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de 50 microgramos de latanoprost y 5 mg de timolol en el ojo o los ojos afectados una vez al día (10)

Dosis: 0,25 mg (expresado como timolol)

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Timolol+Travaprost

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de 40 mcg de travaprost y 5 mg de timolol por ml en el ojo o los ojos afectados una vez al día (11).

Dosis: 0,25 mg (0,05 ml) (expresado como timolol)

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Timolol+ Dorzolamida

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de Dorzolamida de colirio cuya concentración es 20 mg de dorzolamida y 5mg de timolol por ml en el ojo o los ojos afectados dos veces al día (12).

Dosis: 0,50 mg (expresados como timolol)

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Dorzolamida+Travaprost*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de dorzolamida de colirio cuya concentración es 22.26 mg/ml dos veces al día en el ojo u ojos afectados (13). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de 40 mcg/ml de travaprost (11).

Dosis: 2,23de dorzolamida y 0,004 detravoprost (0,05 ml y 0.05 ml)

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Dorzolamida+Latanoprost*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de dorzolamida de colirio cuya concentración es 22.26 mg/ml según el esquema de tratamiento. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de latanoprost de colirio de 50 mcg/ml en el ojo o los ojos afectados una vez al día (4).

Dosis: 1,11 de dorzolamida y 0,025 de latanoprost* (0,05 ml y 0,05 ml)

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

Travoprost

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su ficha técnica del producto, recomienda una gota de 40 mcg/ml de travoprost (11).

Dosis: 0,002 mg

Frecuencia de uso: 1 vez al día

Duración de tratamiento: 12 Meses

*Cabe aclarar que en el país no se vende una combinación de estos medicamentos. Por ende, la dosis por unidad de dispensación se tomó de manera independiente.

- Horizonte temporal

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- Perspectiva

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- Costos y Métodos de costeo

Timolol:

- Costo mínimo por mg: \$ 52,6
- Costo medio por mg: \$55,1
- Costo máximo por mg \$72,13

Latanoprost:

- Costo mínimo por mg: \$51.680
- Costo medio por mg: \$100.390
- Costo máximo por mg: \$119.470

Acetazolamida:

- Costo mínimo por mg: \$0,55
- Costo medio por mg: \$0,76
- Costo máximo por mg: \$1,71

Pilocarpina:

- Costo mínimo por mg: \$433,83
- Costo medio por mg: \$1083,80
- Costo máximo por mg: \$1170

Betaxolol:

- Costo mínimo por mg: \$3461,12
- Costo medio por mg: \$4399,24
- Costo máximo por ml: \$5341,52

Tafluprost:

- Costo mínimo por mg: \$556,56
- Costo medio por mg: \$2711,97
- Costo máximo por mg: \$8078,89

Bimatoprost: (se deja en ml porque así aparece en la Circula 04 de 2012)

- Costo mínimo por ml: \$13.375,44
- Costo medio por ml: \$14775,37
- Costo máximo por ml: \$16.614,45

Brimonidina+Timolol:

- Costo mínimo por mg: \$1945,22
- Costo medio por mg: \$2149,79
- Costo máximo por mg: \$3646,11

Timolol+latanoprost:

- Costo mínimo por mg: \$2914,20
- Costo medio por mg: \$4302,40
- Costo máximo por mg: \$7339,40

Timolol+travoprost:

- Costo mínimo por ml: \$28.000
- Costo medio por ml: \$37.902,9
- Costo máximo por ml: \$42.928,8

Timolol+dorzolamida:

- Costo mínimo por mg: \$204,97
- Costo medio por mg: \$763,81
- Costo máximo por mg: \$2781,76

Dorzolamida+travoprost*

- Costo mínimo por ml: \$1296,73
- Costo medio por ml: \$1296,73
- Costo máximo por ml: \$1296,73

Dorzolamida+latanoprost*

- Costo mínimo por ml: \$417,9
- Costo medio por ml: \$570,2

- Costo máximo por ml: \$570,2

Travoprost: (La circular estaba en mcg, se pasa mg)

- Costo mínimo por mg: \$522.175,00
- Costo medio por mg: \$512.620
- Costo máximo por mg: \$512.620

* De igual manera que en el caso de la dosis, los costos por unidad de dispensación se tomaron de forma independiente, debido a que NO se encuentra el costo de una presentación en combinación como en las demás tecnologías. Los costos medios y máximos de Dorzolamida, Timolol, Latanoprost, bimatoprost y betaxolol, fueron obtenidos de la regulación circular 4 de 2012, mientras los precios mínimos son obtenidos de SISMED 2012.

Frecuencia de eventos (adversos o evitados): No se identificaron eventos adversos o evitados de consideración.

- *Modelo*

Escenarios:

Escenario 1	Año	Brimonidina+ Timolol	Timolol+ latanoprost	Timolol+ travoprost	Timolol+ dorzolamida	Dorzolamida+ travoprost	Dorzolamida+ latanoprost	Timolol	Latanoprost	Acetazolamida	Pilocarpina	Betaxolol	Tafluprost	Bimatoprost	Travoprost
	Año 1	5%	7%	4%	20%	4%	6%	10%	30%	2%	2%	2%	2%	2%	4%
	Año 2	10%	13%	4%	30%	4%	6%	6%	18%	1%	1%	1%	1%	1%	4%
	Año 3	8%	10%	2%	25%	2%	1%	10%	30%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
Escenario															
	Año 1	8%	10%	4%	25%	4%	6%	9%	25%	1%	1%	1%	1%	1%	4%

Año 2	8%	10%	2%	25%	2%	1%	10%	30%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
Año 3	8%	10%	2%	25%	2%	1%	10%	30%	2%	2%	2%	2%	2%	2%

Al presente entre las tecnologías actuales, tienen una distribución de participación así: Timolol 37,13%, Latanoprost 61,84%, Acetazolamida 0,07%, Pilocarpina 0,06%, Betaxolol 0,61%, Tafluprost 0,08%, Bimatoprost 0,22%. La entrada de estas tecnologías nuevas al plan de beneficios, representa una mayor participación, la tecnología que principalmente lidera la participación es Latanoprost, esto explicado porque todas las tecnologías han demostrado reducción de la presión intraocular en glaucoma, en este orden de ideas, se prefieren los tratamientos tópicos frente al tratamiento oral, los menores intervalos de aplicación y la monoterapia en el inicio del manejo frente a la combinación de fármacos como segunda línea.

Los escenarios contemplados en este análisis de impacto presupuestal fueron discutidos dentro del grupo desarrollador conformado por:

1. Dr. Nelson Alvis MD, PhD
2. Dr. Martin Romero Prada MD, (c) PhD
3. Rubén Marrugo Figueroa Eco (c) MsC
4. Oswaldo Sánchez Villalobos MD, Epid

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la siguiente tabla. Para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el Gobierno Nacional incurriría en un esfuerzo estimado de 113 mil a 128 mil millones de pesos acuerdo a los supuestos de cada escenario.

Escenarios

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 50%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 61%
\$ 113.701.001.058,39	\$ 128.375.347.962,68



ANEXOS

- Archivo en Access con la plantilla AIP diligenciada

REFERENCIAS

1. Gaviria M, Garcés M, Negrete TA, Gutiérrez LF, Arango S. Prevalencia del ángulo camerular estrecho y del glaucoma crónico de ángulo abierto en una población mayor de cuarenta años de la ciudad de Medellín. RevSoc Col Oftalmol. 2004; 37(3):28-38.
2. Guías de Práctica Clínica Sociedad Colombiana de Oftalmología. . Patricia Amarís, Eduardo Arenas, Sandra Belalcázar, Juanita Carvajal, María Fernanda Delgado, et al. Bogotá, 2011.
3. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la URL: http://msd.es/productos/fichas-tecnicas/ft_timoftol_0-25_0-50_es.pdf
4. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71221&formato=pdf&formulario=FICHAS>
5. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la URL: <http://laboratoriosdelta.net/fichas/acetazolamida-250mg-comp.pdf>
6. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/200890s000lbl.pdf
7. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62541&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
8. Ficha técnica del medicamento. Disponible en la URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000391/WC500044435.pdf
9. Ficha técnica del medicamento o características del producto. Disponible en la URL: http://www.allergan.com/assets/pdf/combigan_pi.pdf
10. Ficha técnica del medicamento o características del producto. Disponible en la URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=75870&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
11. Ficha técnica del medicamento o características del producto. Disponible en la URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000665/WC500038389.pdf
12. Ficha técnica del medicamento o características del producto. Disponible en la URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=74690&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

13. Ficha técnica del medicamento o características del producto. Disponible en la URL:
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60651&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
14. Ficha técnica del medicamento o características del producto. Disponible en la URL:
<http://www.hlbpharma.com/media/productos/000043.pdf>
15. Zihret A, Magarasević L, Marković A, Risović D. [Effects of carbonic anhydrase inhibitors on pseudophakic corneal edema]. ActaChirIugosl. 2012; 59(3):27-32.
16. Gwon A, WoldeMussie E, Lang A. The Effect of Cholinergic Agents on Accommodation: A New Approach to Accommodation and Presbyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: E-Abstract 3254).
17. Sykes DA, Dowling MR, Charlton SJ. Exploring the mechanism of agonist efficacy: a relationship between efficacy and agonist dissociation rate at the muscarinic M3 receptor. Pharmacol 2009; 76:543-51
18. Ficha técnica del medicamento o características del producto. Disponible en la URL:
http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/190576-farmacoterapeutica_11.pdf
19. Nakakura S, Tabuchi H, Baba Y, Maruiwa F, Ando N, Kanamoto T, Kiuchi Y. Comparison of the latanoprost 0.005%/timolol 0.5% + brinzolamide 1% versus dorzolamide 1%/timolol 0.5% + latanoprost 0.005%: a 12-week, randomized open-label trial. ClinOphthalmol. 2012; 6:369-75.
20. Boyer S, Gay D. Additive effect of dorzolamide hydrochloride to patients taking travoprost: a retrospective study. Optometry. 2008 Sep; 79(9):501-4.
21. Escuela Andaluza de Salud Pública. Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto. 2005, Volumen 21 (5), disponible en:
http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2005_21_5.pdf
22. Informe de evaluación disponible en:
http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/informe_bimatoprosttimolol.pdf