



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

# Efectividad y seguridad de la combinación de brimonidina con timolol para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto y cerrado y de la hipertensión ocular

Noviembre de 2013

Reporte No. 14

## 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.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
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 .....	13
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.....	14
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. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación .....	22
	ANEXO 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación. ....	23

## 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).

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 .

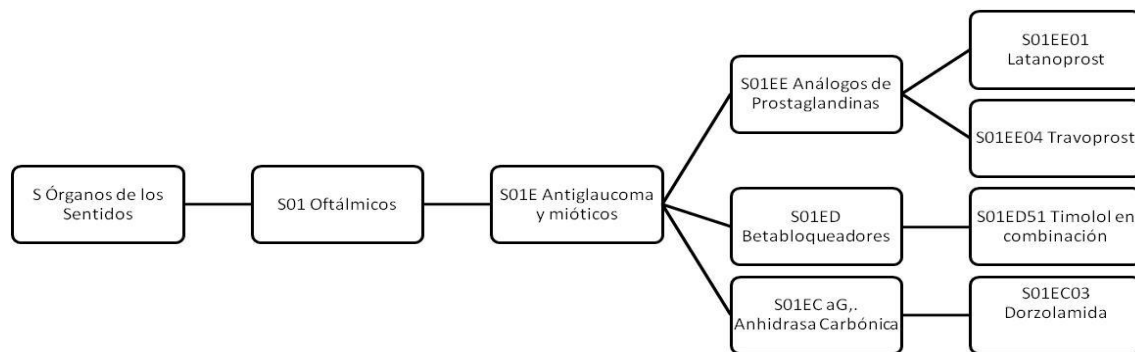
## 1.2 Descripción de la tecnología

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

La brimonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, siendo su selectividad por estos receptores del orden de 1000 superior, que por el receptor alfa-1. Esta selectividad tiene como resultado la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en los micro capilares, asociadas con los trasplantes de retina humanos. La administración tópica de tartrato de brimonidina

disminuye la presión intraocular (PIO) en humanos con un mínimo efecto en los parámetros cardiovasculares o pulmonares.

Dosificación: En adultos, incluidas las personas de edad avanzada: la dosis recomendada es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) cada 12 horas. Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, éstos se han de administrar con un intervalo de al menos 5 minutos.

Para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante un minuto, inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Precauciones: La asociación timolol/brimonidina puede ser absorbida sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que los que se observan con los beta-bloqueantes sistémicos.

## 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 combinación de brimonidina con timolol, 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	brimonidina con timolol
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

- brimonidina 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 por un experto metodólogo (JC) de acuerdo con los criterios propuestos por Mills y cols. "Critical Appraisal Guide to a Multiple Treatment Comparison" (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 1 estudio elaborado en el 2011 por Dakin y cols. (13), valorado como de moderada calidad (Anexo 5).

#### 2.4.6. Efectividad

El estudio de Dakin y cols. (13) comparó la combinación de brimonidina con timolol contra timolol. Se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos para reducir la PIO (1 estudio, 325 pacientes, -0.513 IC 95% -2.691, 1.679). 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 combinación de brimonidina con timolol, el estudio de Dakin y cols. (13) no menciona desenlace alguno. No se encontraron otras comparaciones entre medicamentos de interés.

La búsqueda de la literatura no arrojó muchos resultados comparando la combinación de brimonidina con timolol contra otros medicamentos de interés, ya que sólo un estudio fue identificado con la estrategia de búsqueda, y dicho estudio sólo incluyó un estudio con 352 pacientes.

En la actualidad, las guías de práctica clínica sugieren iniciar tratamientos con monoterapia, por lo general timolol. Sin embargo, no es clara la superioridad de brimonidina con timolol cuando se compara contra timolol para reducir la PIO.

Es importante tener en cuenta que los resultados hallados no son de alta calidad debido al poco número de estudios y pacientes que incluyeron y por tratarse de comparaciones indirectas.

En el aspecto de seguridad, el estudio de Dakin y cols. (13) no tuvo en cuenta desenlaces de seguridad que permitieran hacer la comparación entre las tecnologías mencionadas.

No se encontró evidencia para otras comparaciones entre medicamentos de interés.

### 3. Conclusiones

- Efectividad

La combinación de brimonidina con timolol es igual de efectiva a timolol como monoterapia. No se encontraron comparaciones contra brimonidina, latanoprost, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost y bimatoprost.

- Seguridad:

No se encontraron desenlaces de seguridad en el estudio incluido.

## 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.



## Anexos

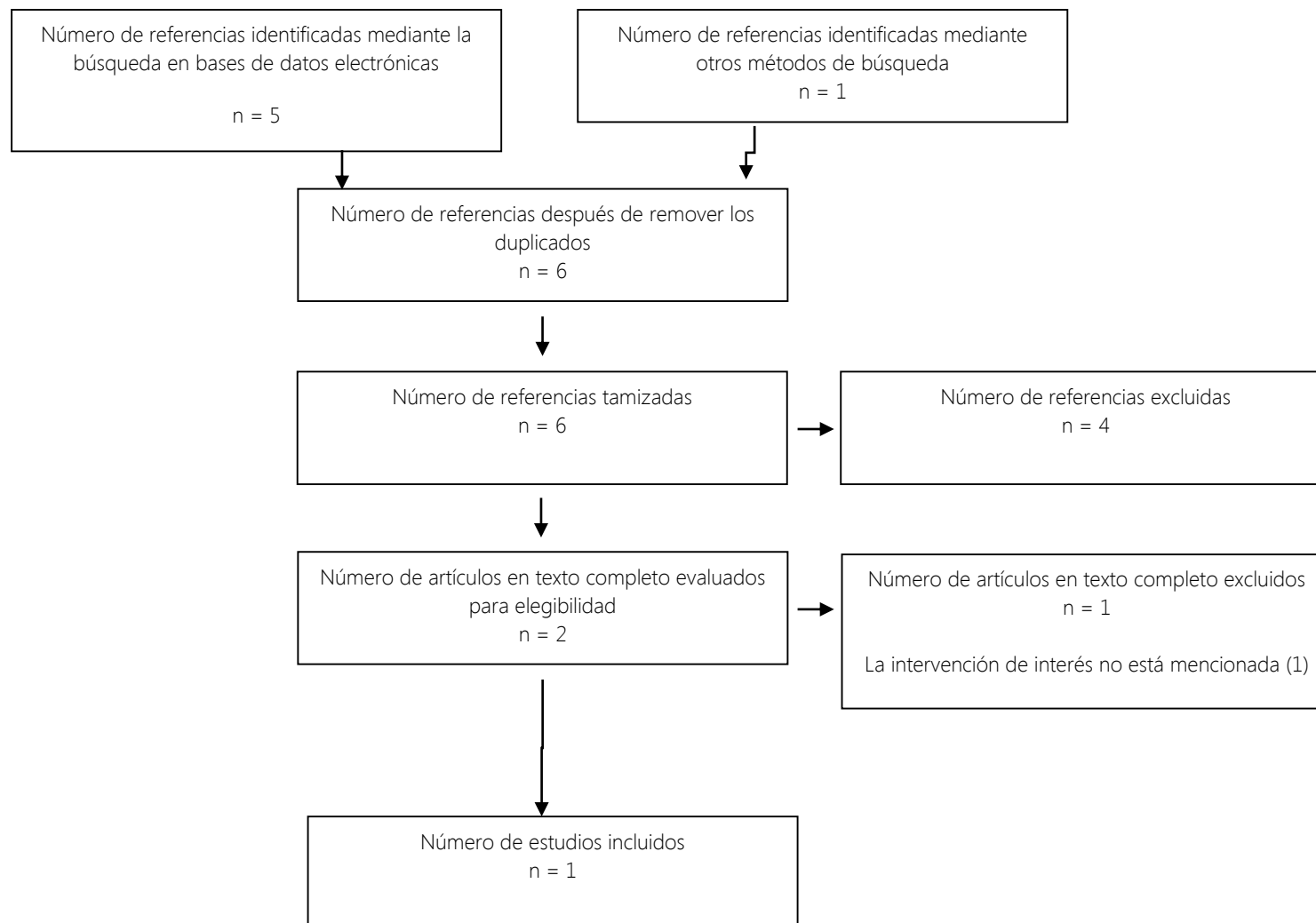
### Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE®</li> <li>MEDLINE® In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>MEDLINE® Daily Update</li> </ul>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Filtro de máxima especificidad para revisiones sistemáticas y metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> <li>exp Glaucoma/ (42778)</li> <li>glaucoma\$.tw. (43541)</li> <li>exp Ocular Hypertension/ (44730)</li> <li>(ocular adj5 hypertension).tw. (3931)</li> <li>exp Intraocular Pressure/ (29527)</li> <li>(intraocular adj5 pressure).tw. (23266)</li> <li>(ocular adj5 tension).tw. (392)</li> <li>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (69693)</li> <li>(brimonidine-timolol adj5 combin\$).tw. (32)</li> <li>(bromoxidine-timolol adj5 combin\$).tw. (0)</li> <li>9 or 10 (32)</li> <li>exp timolol/ (3265)</li> <li>timolol.tw. (3662)</li> <li>exp Pilocarpine/ (6238)</li> <li>pilocarpine.tw. (6020)</li> <li>latanoprost.tw. (1407)</li> <li>brimonidine.tw. (646)</li> <li>bromoxidine.tw. (34)</li> <li>exp Acetazolamide/ (5966)</li> <li>acetazolamide.tw. (5130)</li> <li>exp betaxolol/ (632)</li> <li>betaxolol.tw. (800)</li> <li>bimatoprost.tw. (510)</li> <li>tafluprost.tw. (97)</li> <li>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 (21589)</li> <li>8 and 11 and 25 (32)</li> <li>limit 24 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (maximizes specificity)") (0)</li> </ol>
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

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)	<p>1. 'glaucoma'/exp (62904)</p> <p>2. glaucoma:ab,ti (46514)</p> <p>3. 'intraocular hypertension'/exp (7989)</p> <p>4. (intraocular NEAR/5 hypertension):ab,ti (488)</p> <p>5. 'intraocular pressure'/exp (35696)</p> <p>6. (intraocular NEAR/5 pressure):ab,ti (25933)</p> <p>7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (90349)</p> <p>8. 'acetazolamide'/exp (15651)</p> <p>9. acetazolamide:ab,ti (5934)</p> <p>10. 'timolol'/exp (9987)</p> <p>11. timolol:ab,ti (4383)</p> <p>12. 'pilocarpine'/exp (12753)</p> <p>13. pilocarpine:ab,ti (7014)</p> <p>14. 'latanoprost'/exp (3126)</p> <p>15. latanoprost:ab,ti (1557)</p> <p>16. 'brimonidine'/exp (3481)</p> <p>17. brimonidine:ab,ti (732)</p> <p>18. bromoxidine:ab,ti (40)</p> <p>19. 'bimatoprost'/exp (1098)</p> <p>20. bimatoprost:ab,ti (551)</p> <p>21. 'tafluprost'/exp (166)</p> <p>22. tafluprost:ab,ti (98)</p> <p>23. 'betaxolol'/exp (2946)</p> <p>24. betaxolol:ab,ti (988)</p> <p>25.</p> <p>#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)</p> <p>26. 'brimonidine plus timolol'/exp (169)</p> <p>27. (brimonidine NEAR/5 timolol):ab,ti (158)</p> <p>28. #26 OR #27 (277)</p> <p>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 (5)</p>
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5

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"> <li>1. MeSH descriptor: [Glaucoma] (2109)</li> <li>2. glaucoma:ti,ab,kw (4145)</li> <li>3. MeSH descriptor: [Ocular Hypertension] (2361)</li> <li>4. ocular near/5 hypertension:ti,ab,kw (1456)</li> <li>5. MeSH descriptor: [Intraocular Pressure] (2718)</li> <li>6. intraocular near/5 pressure:ti,ab,kw (4649)</li> <li>7. ocular near/5 tension:ti,ab,kw (55)</li> <li>8. {or #1-#7} (6189)</li> <li>9. MeSH descriptor: [timolol] (895)</li> <li>10. timolol:ti,ab,kw (1616)</li> <li>11. MeSH descriptor: [Pilocarpine] (245)</li> <li>12. pilocarpine:ti,ab,kw (522)</li> <li>13. latanoprost:ti,ab,kw (651)</li> <li>14. brimonidine:ti,ab,kw (352)</li> <li>15. bromoxidine:ti,ab,kw (0)</li> <li>16. MeSH descriptor: [Acetazolamide] (281)</li> <li>17. acetazolamide:ti,ab,kw (484)</li> <li>18. MeSH descriptor: [betaxolol] (193)</li> <li>19. betaxolol:ti,ab,kw (363)</li> <li>20. bimatoprost:ti,ab,kw (192)</li> <li>21. tafluprost:ti,ab,kw (13)</li> <li>22. {or #9-#21} (3163)</li> <li>23. brimonidine-timolol near/5 combination:ti,ab,kw (21)</li> <li>24. #8 and #22 and #23 from 2010 to 2013 (0)</li> </ol>
# 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.

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.

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.

La intervención de interés no está mencionada

**Anexo 5.** Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta ISPOR-Mills et al (12)).

Criterios		Dakin 2011 (13)
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"> <li>Descripción de los criterios de elegibilidad</li> <li>Fuentes de información</li> <li>Estrategias de búsqueda</li> <li>Proceso de selección de los estudios</li> <li>Extracción de datos</li> <li>Evaluación de la calidad de los estudios incluidos</li> </ul>	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"> <li>Descripción de los métodos de análisis/modelos</li> <li>Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia</li> <li>Marco de análisis</li> </ul>	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?	NA
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿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
	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción/resumen de los hallazgos principales</li> <li>Validez interna del análisis</li> <li>Validez externa</li> <li>Implicaciones de los resultados para la población blanco</li> </ul>	No
Calidad Global:		6/10

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

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

Característica	Dakin 2011 (13)
Tipo de revisión	Meta análisis
Población	Adultos con hipertensión ocular o con Glaucoma de ángulo abierto
Comparaciones (intervención <i>versus</i> comparador)	brimonidina 0.2%-timolol 0.5% cada 12 hrs Vs timolol 0.5% cada 12 horas
Desenlaces (método/técnica de evaluación)	Variación de PIO (modelos estadísticos)
Diseño de los estudios incluidos	RCTs
Bases de datos consultadas	Medline, Embase, Cochrane library
Fuentes de literatura gris	No
Fecha de búsqueda	30/05/2008
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el 30/05/2008
Restricciones de lenguaje	Inglés
Otros límites empleados	No
Número de estudios incluidos, relevantes para la evaluación (por desenlace)	1
Subgrupos	No
Fuente de financiación	Pfizer
Conclusiones	No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.