

TECNOLOGÍAS EN SALUD DE INTERÉS

Timolol combinaciones y dorzolamida combinaciones

1. RESUMEN

Título del reporte: Eficacia y seguridad de timolol en combinaciones y dorzolamida combinaciones en pacientes con Presión Intraocular elevada (PIO), Glaucoma de Ángulo Abierto (GAA) o Glaucoma de Ángulo Cerrado (GAC).

Información general de la tecnología: existen diferentes fármacos para el tratamiento del glaucoma que pueden administrarse de forma aislada o en combinación, pueden actuar reduciendo la producción del humor acuoso o aumentando su salida trabecular y/o uvoescleral. Los grupos farmacológicos empleados corresponden a fármacos betabloqueantes (timolol, betaxolol), parasimpaticomiméticos (pilocarpina), simpaticomiméticos alfa y beta-adrenérgicos (brimonidina), inhibidores de la anhidrasa carbónica (brinzolamida, dorzolamida) y los análogos de las prostaglandinas (latanoprost, bimatoprost y travoprost). Las tecnologías cuentan con registro sanitario para la indicación.

Autores: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Declaración de conflictos de intereses: el grupo desarrollador declaró 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.

Pregunta en formato PICO: en pacientes con presión intraocular elevada, glaucoma de ángulo abierto o cerrado, ¿cuál es la efectividad y seguridad de timolol y dorzolamida en combinaciones comparados con betaxolol, tafluprost o bimatoprost para control de la presión intraocular?

Población	Pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto o cerrado, o con diagnóstico de presión intraocular elevada Pacientes con presión intraocular elevada, glaucoma de ángulo abierto o cerrado
Intervención	timolol y dorzolamida en combinaciones Timolol en combinación con travoprost o latanoprost Dorzolamida en combinación con travoprost o latanoprost Timolol en combinación con dorzolamida
Comparación	brimonidina, timolol, latanoprost, acetazolamida, pilocarpina, betaxolol, tafluprost y bimatoprost Betaxolol, tafluprost, bimatoprost o timolol solo
Resultados	Reducción de la presión intraocular, eventos adversos Control de la presión intraocular

Conclusiones:

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

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada en Colombia: el GAA es una de las causas de empeoramiento del campo visual y ceguera prevenible, más importante en el mundo. 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 [1]. 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 [2]. Para el caso de GAC su frecuencia en EEUU es menor que la del GAA, pero en personas asiáticas y esquimales es donde la frecuencia de GAC es más elevada, con una prevalencia estimado en población china de 1.37% versus 0.11% para GAA [2]. Para el caso de GAC su frecuencia en EEUU es menor que la del GAA, pero en personas asiáticas y esquimales es donde la frecuencia de GAC es más elevada, con una prevalencia estimado en población china de 1.37% versus 0.11% para GAA [2]. El GAA es más común en países occidentales [3] y a pesar de que no tenemos datos poblacionales para nuestro país, en Bucaramanga se encontró una prevalencia de 3.9% (76 pacientes, 152 ojos) de glaucoma en personas mayores de 40 años, encontrándose GAA en 43 ojos y GAC en 15 ojos [4]. Esto indica que la prevalencia en Colombia sigue la tendencia de países occidentales.

Gravedad de la enfermedad: debido a que el GAA tiene un comienzo insidioso, y una etapa inicial que se caracteriza por la ausencia de síntomas, hay una demora en su diagnóstico y tratamiento. Típicamente el glaucoma de ángulo abierto progresa lentamente permaneciendo asintomático hasta etapas avanzadas, en las cuales ya hay daño irreversible en uno o ambos campos visuales. De no ser tratado, los pacientes con hipertensión ocular pasan a glaucoma de ángulo abierto a una tasa de 9.5% a 60 meses, mientras que los tratados a una tasa de 4.4% [3]. De igual manera, sin tratamiento el desarrollo a 20 años de ceguera se ha estimado en 27% para un ojo y 9% para ambos [4]. A pesar de que el GAA es más común en países occidentales, el GAC causa más pérdida de visión que el GAA [5].

Resumen de la evidencia: a pesar de que hay varios estudios comparando el efecto de disminución de la PIO y el perfil de seguridad de cada una de las tecnologías, las poblaciones, los métodos, el objetivo entre otros aspectos varían de forma importante y por ende las comparaciones exactas entre fármacos son difíciles [7].

La Sociedad Europea de Glaucoma recomienda iniciar con un solo fármaco teniendo en cuenta varios aspectos y no únicamente su eficacia. Esto es especialmente válido ya que los meta-análisis se enfocan especialmente en el efecto de disminución de la PIO y en muchas ocasiones las diferencias entre tratamientos son mínimas [7]. Por ejemplo, en una tabla publicada en la guía de la Sociedad Europea de Glaucoma [7] ordenan de mayor a menor los medicamentos con mayor diferencia porcentual desde la basal: bimatoprost -33%, travoprost: -31%, latanoprost: -31%, timolol: -27%, brimonidina -25%, betaxolol: -23%, brinzolamida -20% y dorzolamida -20%. No obstante, hay que tener en cuenta que el bimatoprost junto con el travoprost son unos de los agentes que más producen eventos adversos. Orme et al. [8], en un meta-análisis ordenó por porcentaje de pacientes que experimentan eventos adversos: bimatoprost 59%, travoprost 47%, betaxolol 29.6%, latanoprost 24%, brimonidina 22%, dorzolamida 22% y timolol 15%.

Efectividad: la combinación de timolol más dorzolamida al 2% hay una mayor diferencia en la disminución de la PIO promedio que con el timolol administrado por sí sólo (Diferencia de medias: -1.162; IC95% -2.1 - -0.26), al igual que la combinación con latanoprost (diferencia de medias: -1.8; IC95% -3.7- -0.13); (-2.29; IC95% -3.46 - -1.11); o la combinación con travoprost -2.04 (-2.92 - -1.18). Cuando se comparó la combinación con latanoprost vs. latanoprost como única terapia también se encontró una mayor diferencia de la PIO promedio a favor de la terapia combinada (DM: -1.33; IC95% -2.42 - -0.27). Un estudio comparó la combinación fija vs los componentes por separado. La combinación con latanoprost o con travoprost fue superior que la administración individual de estos componentes. Sin embargo la combinación de bimatoprost no fue superior cuando se comparó contra bimatoprost administrado únicamente. No se encontraron otras combinaciones.

Seguridad: en general todas las combinaciones de medicamentos producen más hiperemia conjuntival que el tratamiento individual no combinado. Comparado con timolol el que más se asoció con eventos adversos es la combinación con bimatoprost, seguido por la combinación con travoprost y por último la combinación con latanoprost. La combinación con bimatoprost produce más efectos adversos que la brimonidina como monoterapia o que el latanoprost como monoterapia. La combinación con travoprost también produce más eventos adversos que el latanoprost y la brimonidina. No se encontró evidencia para otras combinaciones.

Tratamiento	Comparador	OR	IC 95%	
			Límite Inferior	Límite Superior
Timolol	Bimatoprost-Timolol	0.06	0.02	0.48
Brimonidina	Bimatoprost-Timolol	0.09	0.02	0.86
Latanoprost	Bimatoprost-Timolol	0.12	0.03	0.87
Timolol	Travoprost-Timolol	0.15	0.08	0.32
Timolol-Pilocarpina	Bimatoprost	0.22	0.05	0.59
Dorzolamida-Timolol	Bimatoprost	0.22	0.10	0.41
Latanoprost-Timolol	Bimatoprost	0.25	0.13	0.54
Latanoprost	Travoprost-Timolol	0.28	0.15	0.59
Brimonidina	Travoprost-Timolol	0.29	0.09	0.69
Timolol	Latanoprost-Timolol	0.47	0.24	0.83

OR: Odds Ratio.

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

Tomado y adaptado de Orme et al. [7]

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en el informe técnico final.