

INFORME DE EVALUACIÓN

DORZOLAMIDA (DCI)+TIMOLOL (DCI)

NO APORTA NADA NUEVO

Fecha de elaboración: Marzo 2005

Nueva asociación

Marca registrada (Laboratorio): COSOPT® (MSD)

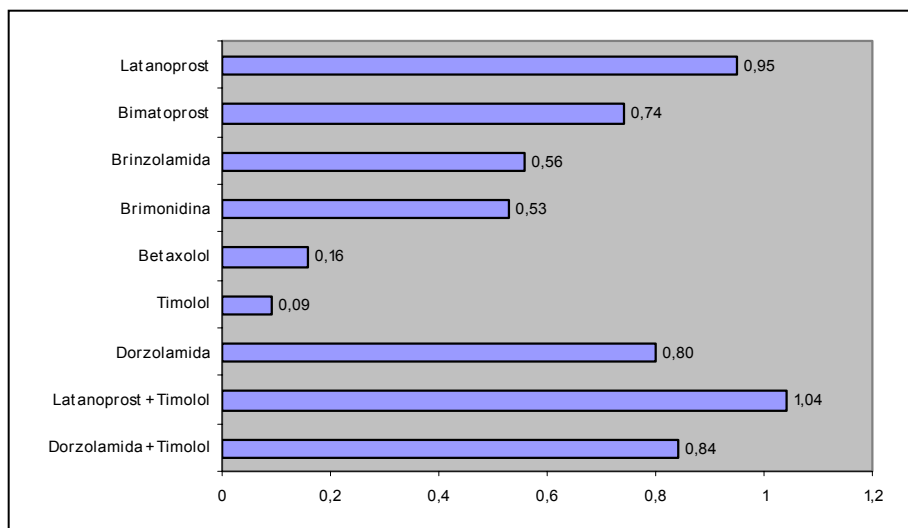
Fecha autorización:

Agosto 1999 (especialidad publicitaria); abril 2004 (receta médica).

Grupo Terapéutico:

S01ED: Antiglaucoma y mióticos beta-bloqueantes

Coste tratamiento/día (€) comparativo:



Resumen:

- La asociación de dorzolamida con timolol (D+T) ha sido autorizada para el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o pseudoexfoliativo, cuando la administración de un betabloqueante resulta insuficiente.
- Algunos ensayos clínicos muestran una eficacia superior de D+T frente a sus componentes, administrados en monoterapia.
- Los ensayos clínicos disponibles, la mayoría con deficiencias metodológicas, muestran que la asociación D+T no presenta ventajas sustanciales en términos de eficacia y/o seguridad, frente a la monoterapia con latanoprost o bimatoprost; las asociaciones de latanoprost+timolol y brinzolamida+betaxolol; y la administración concomitante de timolol con brimonidina.
- El perfil de seguridad de D+T es similar al de los tratamientos con los que se ha comparado en los ensayos clínicos; si bien, su tolerabilidad resulta inferior a la monoterapia con timolol o latanoprost.
- D+T no aporta ventajas sustanciales en términos de eficacia y/o seguridad frente a los tratamientos tópicos disponibles para el glaucoma, algunos de los cuales pueden administrarse una sola vez al día.

Qué es:

La asociación de dorzolamida (D) con timolol (T) para administración tópica ocular -previamente disponible como especialidad publicitaria- ha sido recientemente autorizada con receta médica para el tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma pseudoexfoliativo, cuando la terapia con un betabloqueante sea insuficiente (1).

Cómo actúa:

D es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y reduce la formación de bicarbonato en el cuerpo ciliar del ojo, disminuyendo la producción de humor acuoso, y consiguientemente la PIO (2,3); asimismo, parece aumentar el flujo sanguíneo intraocular, no estando aclarado si se trata de un efecto directo, o es consecuencia de la disminución de la PIO. En cuanto a T, se trata de un betabloqueante no selectivo, que inhibe la producción de humor acuoso, sin tener efecto significativo sobre el flujo de salida; su mecanismo parece relacionado con la inhibición de los adrenoceptores beta-2 en el proceso ciliar (2).

Eficacia:

Se dispone de dos ensayos clínicos randomizados (ECR) a doble ciego, de 12 semanas de duración, en los que la asociación D+T se ha mostrado significativamente superior en cuanto a la reducción de la PIO que cada uno de sus componentes administrados en monoterapia (4,5). En otro estudio, la administración de D+T en 20 pacientes durante 3 meses mostró una eficacia similar a la de sus componentes administrados de forma concomitante (6).

Se dispone de algunos ECR comparativos, en su mayoría con deficiencias metodológicas, en los que la asociación D+T mostró una eficacia similar (7,8,9) o ligeramente superior a latanoprost (10); superior a timolol (11); e inferior a bimatoprost (12). En comparaciones frente a otras asociaciones, D+T se ha mostrado algo inferior a latanoprost+timolol (13); y, superior a brinzolamida+betaxolol, en un estudio realizado en individuos sanos (14). Otros estudios presentan una eficacia similar de la asociación D+T frente a la administración concomitante de timolol con unoprostona (15); y de timolol con brimonidina (16).

Seguridad:

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas a la administración tópica ocular de D+T fueron generalmente leves, precisando la interrupción del tratamiento en un 2,4% de los casos (1).

Los efectos adversos más frecuentemente asociados con la administración tópica de D+T (2 veces al día) son ardor y escozor ocular (incidencia 12-30%), visión borrosa, hiperemia conjuntival, lagrimeo, picor ocular y queratitis punteada superficial (hasta en un 15% de los pacientes estudiados en algunos de los ensayos clínicos). De forma menos frecuente (5% o menos) se han presentado efectos adversos locales como blefaritis, fotofobia, edema conjuntival, erosión corneal, etc. (2).

En los ensayos clínicos comparativos los efectos adversos asociados a la administración de D+T han sido similares a los de sus comparadores; si bien, la tolerabilidad de D+T ha sido inferior a la de timolol (4,5,6) y latanoprost (8), en monoterapia; y, similar a latanoprost+timolol (13); y a la administración concomitante de timolol con brimonidina (16).

En cuanto a las interacciones, cabe señalar que a pesar de administrarse en forma de colirio, el timolol tiene efectos bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, por lo que existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos e hipotensión y/o bradicardia marcadas, si se administra conjuntamente con bloqueantes de los canales del calcio, otros bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (amiodarona, digoxina), opiáceos o inhibidores de la monoaminoxidasa (1).

Otras alternativas:

El tratamiento del glaucoma de ángulo abierto primario se orienta a la disminución de la PIO, que constituye el único factor de riesgo constatable y tratable. En general, el objetivo es una reducción del 20-50% de la PIO inicial que produce el daño ocular; debiendo ser la reducción directamente proporcional al daño ocasionado por el glaucoma. Para ello se dispone de cirugía con láser e incisional y alternativas farmacológicas (17); prefiriéndose entre éstas, la administración de medicamentos tópicos al ser más específicos y asociarse a una menor incidencia de efectos adversos sistémicos (18).

Los betabloqueantes tópicos son considerados como tratamiento de elección por la mayoría de los autores (2). Como alternativas, recientemente, se ha propuesto a latanoprost -análogo de las

prostaglandinas- al asociarse con menos efectos adversos sistémicos, presentar menos contraindicaciones y precisar una administración única diaria (17,19); no obstante, se desconocen las consecuencias a largo plazo de la pigmentación que induce en el iris (19,20); siendo el coste del tratamiento considerablemente superior al de los betabloqueantes (19).

Algunos pacientes con glaucoma precisan tratamiento con más de un medicamento para conseguir una reducción suficiente de la PIO (19). Así, en caso de necesidad, puede añadirse al tratamiento betabloqueante otro medicamento (p.e.: pilocarpina, latanoprost); o, cambiar a un tratamiento alternativo (p.e.: latanoprost) en caso de intolerancia al betabloqueante. Cuando la farmacoterapia se muestra ineficaz podría considerarse la indicación de procedimientos quirúrgicos como la trabeculoplastia con láser o la esclerotomía (2).

Lugar en terapéutica:

De acuerdo a los ensayos clínicos disponibles la asociación D+T no aporta ventajas sustanciales frente a los tratamientos tópicos para el glaucoma disponibles con anterioridad, en términos de eficacia o tolerabilidad; algunos de los cuales (latanoprost; latanoprost+timolol) pueden administrarse una sola vez al día.

Se han propuesto como ventajas de la asociación D+T: su administración 2 veces al día, frente a administrar T 2 veces/día y D 2-3 veces/día, evitando el intervalo de unos 5 minutos necesario entre cada administración; disminuir la exposición a los excipientes, causa común de intolerancia; y, minimizar las posibles confusiones debidas al uso de varios envases. No obstante, esto no puede extrapolarse como mejora del cumplimiento, mientras no se vea apoyado por la correspondiente evidencia clínica publicada (19).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Cosopt®. Laboratorio MSD. Mayo 2003.
- 2- Dorzolamide/timolol (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 123. Edition expires [03/2005]).
- 3- Dorzolamida. Fich Noved Ter 1996; (6).
- 4- Clineschmidt CM et al. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1952-9.
- 5- Boyle JE et al. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1945-51.
- 6- Strohmaier K et al. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1936-44.
- 7- Fechtner RD et al. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2% timolol 0.5% combination (Cosopt) versus latanoprost 0.005% (Xalatan) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomised clinical trials. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:42-8.
- 8- Susanna R et al. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: An eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther*. 2004;26(5):755-68.
- 9- Orzalesi N et al. The effect of latanoprost, brimonidine, and a fixed combination of timolol and dorzolamide on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):453-7.
- 10- Konstas AG et al. Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1357-60.

- 11- Harris A et al. Effect of dorzolamide timolol combination versus timolol 0.5% on ocular bloodflow in patients with primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol. 2001;132(4):490-5.
- 12- Coleman AL et al. A 3-month randomized controlled trial of bimatoprost (Lumigan) versus combined timolol and dorzolamide (Cosopt) in patients with glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology. 2003;110(12):2362-8.
- 13- Shin DH et al. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. Ophthalmology. 2004;111(2):276-82.
- 14- Brubaker RF et al. Comparison of the efficacy of betaxolol-brinzolamide and timolol-dorzolamide as suppressors of aqueous humor flow in human subjects. Ophthalmology 2000;107(2):283-7.
- 15- Day DG et al. Timolol 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination vs timolol maleate 0.5% and unoprostone 0.15% given twice daily to patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 2003;135(2):138-43.
- 16- Sall KN et al. Dorzolamide/timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol: six-month comparison of efficacy and tolerability. Ophthalmology. 2003;110(3):615-24.
- 17- Weinreb RN et al. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004;363:1711-20.
- 18- Lewis PR et al. Topical therapies for glaucoma: what family physicians need to know. Am Fam Physician. 1999;59(7):1871-82.
- 19- New topical drugs for open-angle glaucoma. Drug Ther Bull. 2003;41(2):12-4.
- 20- Latanoprost. Fich Noved Ter. 1998;2.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

INFORME DE DORZOLAMIDA + TIMOLOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|--|---|--|--|---|--|--|--|
| <p>Clineschmidt CM et al. Ophthalmolog y 1998;105(10): 1952-9.</p> <p>Financiado por Merck&Co.</p> | <p>Ensayo clínico, paralelo, randomizado, doble ciego, controlado.</p> <p>Tres meses de duración.</p> <p>Objetivo: comparar la administración de D+T 2 veces/día frente a T y D en monoterapia en pacientes en los que la PIO no está controlada con la administración de T 2 veces/día.</p> | <p>253 pacientes (63,7 años de media) con HIO o GAA con una PIO≥22 mm Hg al menos en 1 ojo, después de 3 semanas de monoterapia con T 0,5% dos veces al día.</p> | <p>104 pacientes: D 2% + T 0,5%; 1 gota, 2 veces/día y placebo 1gota 1 vez al día.</p> <p>51 pacientes: a D 2% 1 gota tres veces /día.</p> <p>98 pacientes: T 0,5%; 1 gota 2 veces/día y placebo 1 gota 1 vez/día.</p> | <p>Eficacia:</p> <p>% reducción de la PIO con D+T frente a D y frente a T</p> <p>Seguridad:</p> | <p>Las diferencias entre D+T frente a sus componenetes por separado fueron estadísticamente significativas al final del ensayo (mes 3 ; hora 0 y hora 2).</p> <p><u>Mes 3 hora 0:</u> D+T vs D –5,63% IC 95% (-10,15,-1,12)</p> <p>D+T vs T –3.91% IC 95% (-7,63,-0,19)</p> <p><u>Mes 3 hora 2:</u> D+T vs D –9,71% IC 95% (-14,78,-4,64) D+T vs T –11,13% IC 95% (-15,35,-6,90)</p> <p>Efectos adversos relacionados con el tratamiento significativamente menos frecuentes con T(23%) que con D+T (41%) (P=0,007).</p> | <p>Completan el ensayo 232 pacientes.</p> <p>Análisis de los datos de eficacia por ITT modificado (251 pacientes).</p> <p>Análisis de seguridad en 253 pacientes.</p> <p>Los resultados de eficacia no se presentan con los correspondientes valores de p.</p> | <p>5 puntos</p> <p>aleatorizado:+1 doble ciego: +1 pérdidas: +1 randomización adecuada: +1 doble ciego adecuado: +1</p> |

INFORME DE DORZOLAMIDA + TIMOLOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|---|--|---|---|---|---|--|---|
| <p>Boyle JE et al. Ophthalmolog y 1998; 105(10): 1945-51.</p> <p>3 de los autores del ensayo trabajan para por Merck&Co</p> | <p>Ensayo clínico, paralelo, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado.</p> <p>Tres meses de duración.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de D+T 2 veces/día frente a T y D en monoterapia en pacientes tras un periodo de lavado.</p> | <p>335 pacientes (con 62 años de media) con PIO elevada bilateral o GAA con una PIO ≥ 24 mm Hg al menos en 1 ojo, tras periodo de lavado.</p> | <p>114 pacientes: D 2% + T 0,5%; 1 gota, 2 veces/día y placebo 1 gota 1 vez al día.</p> <p>109 pacientes: D 2% 1 gota tres veces /día.</p> <p>112 pacientes: T 0,5%; 1 gota 2 veces/día y placebo 1 gota 1 vez/día.</p> | <p>Eficacia:</p> <p>% reducción de la PIO con D+T frente a D y frente a T</p> <p>Seguridad:</p> | <p>D+T fue significativamente superior en el porcentaje de reducción de la PIO, que cada uno de sus componentes en monoterapia.</p> <p><u>Mes 3 hora 0:</u> D+T vs D -12% p<0,001 D+T vs T -4,9% p<0,003</p> <p><u>Mes 3 hora 2:</u> D+T vs D -12,9% p<0,001 D+T vs T -9,9% p<0,001</p> <p>Mayor % de abandonos de tratamiento por efectos adversos con D+T que con T 7% vs 1% (P=0,035)</p> <p>Efectos adversos con incidencia > 2%:</p> <p>Mayor quemazón y escozor con D+T que con T 18% vs 6% (p=0,008)</p> <p>Mayor alteración del gusto con D+T que con T 8% vs 1% (P=0,019)</p> | <p>Análisis de los datos de eficacia por ITT modificado</p> <p>Análisis de eficacia en 334 pacientes.</p> <p>Análisis de seguridad en 335 pacientes.</p> <p>Estudio prácticamente idéntico al anterior</p> | <p>5 puntos</p> <p>aleatorizado: +1 doble ciego: +1 pérdidas: +1 randomización adecuada: +1 doble ciego adecuado: +1</p> |

INFORME DE DORZOLAMIDA + TIMOLOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|---|---|--|--|--|--|--|---|
| <p>Strohmaier K et al. Ophthalmology y 1998; 105(10): 1936-44.</p> <p>Financiado por Merck &Co.</p> | <p>Ensayo clínico, paralelo, randomizado, doble ciego, controlado.</p> <p>Duración 12 semanas.</p> <p>Objetivo: evaluar si D+T 2 veces/día es equivalente a D 3 veces/día y T 2 veces/día en pacientes con PIO elevada tras tratamiento con T 2 veces/día.</p> | <p>242 pacientes con PIO elevada bilateral o GAA con una PIO≥22 mm Hg al menos en 1 ojo, tras periodo de lavado.</p> | <p>121 pacientes: D 2% + T 0,5%; 1 gota, 2 veces/día y placebo 1gota 3 veces al día.</p> <p>121 pacientes: D 2% 1 gota 3 veces /día; y T 0,5%; 1 gota 2 veces/día.</p> | <p>Eficacia:</p> <p>Diferencia de la reducción media de la PIO con D+T frente a D y T administrados concomitantem ente.</p> | <p>D+T mostró eficacia y tolerabilidad similar a ambos componentes en administración concomitante.</p> | | <p>5 puntos</p> <p>aleatorizado: +1 doble ciego: +1 pérdidas: +1 randomización adecuada: +1 doble ciego adecuado: +1</p> |
| <p>Brubaker RF et al. Ophtalmology 2000; 107: 283-7.</p> | <p>Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia de las combinaciones D+T y Bri+Bet como supresores del flujo del humor acuoso y como hipotensores oculares.</p> | <p>25 pacientes con PIO normal y sin historia de enfermedad ocular previa</p> | <p>D 2% + T 0,5%; 1 gota, 2 veces/día frente a Bri 1% + Bet 0,5%,y placebo, 1 gota dos veces /día. Duración 2 días.</p> | <p>Eficacia:</p> <p>% Reducción de la PIO media durante los dos días de tratamiento.</p> <p>% Reducción del flujo de humor acuoso, durante los dos días de tratamiento.</p> | <p>Bri+Bet : - 16% (p<0,001) D+T: entre -18 y -22% (p<0,001)</p> <p>Bri+Bet :entre -39 y -44% (p<0,001) D+T: - 51% (p<0,001)</p> | <p>Muestra escasa y de pacientes con ojos sanos (variable de medida inadecuada).</p> <p>Estudio de muy corta duración.</p> <p>No se describe el método de randomización</p> <p>Difícil interpretación de resultados</p> <p>No se aportan datos de seguridad.</p> | <p>3 puntos</p> <p>aleatorizado: +1 doble ciego: +1 pérdidas: 0 randomización adecuada: 0 doble ciego adecuado: +1</p> |

INFORME DE DORZOLAMIDA + TIMOLOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|--|--|--|--|---|--|---|---|
| Harris A et al. Am J Ophthalmol 2001; 132(4): 490-5. | Ensayo clínico randomizado, doble ciego, cruzado y controlado. Duración : 4 semanas Objetivo: evaluación del impacto de la adición de D a T en GAA en términos de función visual y PIO. | 15 Pacientes con GAA primario. Periodo de lavado. | T 0,5% 1 gota 2 veces/día, frente a D 2% + T 0,5% 1 gota 2 veces/día; ambos en cada ojo. | Eficacia: Reducción PIO, función visual, PS, Perfusión coroidal y hemodinámica retrobulbar. | D+T superior a T en la reducción de la PIO (P<0.05); y en tiempo de perfusión arteriovenosa (P=0,01). | Corta duración (4 semanas) y escaso número de pacientes. No se describe el método de randomización ni los abandonos y las exclusiones de pacientes. Difícil interpretación de los resultados distintos a PIO. | 3 puntos aleatorizado: +1 doble ciego: +1 pérdidas: 0 randomización adecuada: 0 doble ciego adecuado: +1 |
| Day DG et al; Am J Ophthalmol 2003; 135(2): 138-43. Financiado por Novartis Ophthalmics. | Ensayo clínico cruzado, randomizado, doble ciego. Duración: 12 semanas Objetivo: comparar eficacia y seguridad de D+T frente a T y U administrados concomitantemente. | 32 pacientes con GAA o con una PIO ≥ 22 mm Hg. Periodo de lavado y randomización. | D 2% + T 0,5%; 1 gota y 1 gota de placebo a los 5 minutos; frente a D 2% 1 gota y U 0,15% 1 gota a los 5 minutos; ambos 2 veces/día. | Eficacia: Reducción en la PIO diurna al inicio y a las 4 y 6 semanas. Seguridad: | Eficacia similar (sin diferencias significativas) de D+T frente a T concomitante con U. No hay diferencias significativas en los efectos adversos entre ambos tratamientos. | Comparador no representativo (medicamento de reciente comercialización). Muestra y duración escasos. No se describe el método de randomización Resultados de difícil interpretación | 4 puntos aleatorizado: +1 doble ciego: +1 pérdidas: +1 randomización adecuada: 0 doble ciego adecuado: +1 |
| Konstas AG et al. Ophthalmology 2003; 110(7): 1357-60. | Ensayo clínico cruzado, randomizado, simple ciego. Duración: 12 semanas. Objetivo: evaluar el control de la PIO de L frente a D+T. | 33 Pacientes con GAA o con una PIO ≥ 24 mm Hg. Periodo de lavado y randomización. | D 2% + T 0,5%; 1 gota, 2 veces/día, frente a L 0,005%; 1 gota 1 vez/día, Duración 12 semanas (a las 6 semanas se cruzan los grupos de tratamiento). | Eficacia: Curva de PIO diurna, de las últimas 24 horas de cada periodo de tratamiento de 6 semanas. | Reducción ligeramente superior de la PIO diurna con D+T. (Sólo una medición presenta un valor de P<0,01). | Difícil interpretación de los resultados por: escasa significación estadística y deficiencias metodológicas (escaso número de pacientes, no es a doble ciego). | 2 puntos aleatorizado: +1 doble ciego: 0 pérdidas: +1 randomización adecuada: 0 doble ciego adecuado: 0 |

INFORME DE DORZOLAMIDA + TIMOLOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|---|--|---|--|---|--|--|--|
| Orzalesi N et al. Arch Ophthalmol 2003; 121(4): 453-7. | Ensayo clínico cruzado. Duración: 4 semanas. Objetivo: evaluar el control de la PIO de D+T frente a L y frente a B. | 20 pacientes con PIO elevada o GAA con una PIO ≥ 21 mm Hg al menos en 1 ojo. (10 de cada tipo). Periodo de lavado y randomización. | D 2% + T 0,5% 1 gota, 2 veces/día, frente a L 0,005% 1 gota 1 vez/día; B 0,2% 1gota 2 veces/día. | Eficacia: Curva de PIO (8 mediciones cada 3 horas) durante 24 horas al final del tratamiento. Media de los valores de PIO | D+T superior a B, en cuatro mediciones (P=0,04 y P=0,05). D+T superior a L en una medicación (p=0,05). Eficacia de D+T similar a L (diferencias sin significación estadística). Eficacia de D+T superior a B (p=0,01). | Difícil interpretación de los resultados por deficiencias metodológicas (escaso número de pacientes, no es a doble ciego). | 3 puntos aleatorizado: +1 doble ciego: 0 pérdidas: +1 randomización adecuada: +1 doble ciego adecuado: 0 |
| Coleman AL et al. Ophthalmology 2003; 110(12): 2362-8. Financiado por Allergan. | Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, prospectivo. Duración: 12 semanas. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de BP frente a D+T en pacientes con HIO y GAA. | 177 pacientes con HIO o GAA con una PIO ≥ 22 mm Hg al menos en 1 ojo. Periodo de lavado y randomización. | 87 pacientes: D 2% + T 0,5% 1 gota, 2 veces/día 90 pacientes: BP 0,03% 1 gota 1 vez/día. | Eficacia: Reducción en la PIO media diurna (mediciones a las 8 y 10 horas) al inicio, 4,8 y 12 semana; y a las 16 y 18 horas al inicio y 12 semana). Seguridad: | Eficacia superior de BP frente a D+T. (Valores de p especificados en el artículo). Tolerabilidad similar. Mayor hiperemia conjuntival con BP (p =0,009). Mayor quemazón, picor y alteración del gusto con D+T (p=0,004; p=0,025 y p=0,027 respectivamente). | | 5 puntos aleatorizado: +1 doble ciego: +1 pérdidas: +1 randomización adecuada: +1 doble ciego adecuado: +1 |

INFORME DE DORZOLAMIDA + TIMOLOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|---|---|---|---|---|---|--|--|
| Sall KN et al. Ophthalmolog y 2003; 110(3): 615-24. Financiado por Merck & Co. | Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, simple ciego, paralelo. Duración: 24 semanas. Objetivo: comparar eficacia y seguridad de D+T frente a B y T en administración concomitante. | 293 pacientes con HIO o GAA con una PIO \geq 22 mm Hg al menos en 1 ojo. Periodo de lavado y randomización. | 144 pacientes: D 2% + T 0,5%; 1 gota, 2 veces/día. 149 pacientes: B 0,2% 1 gota 2 veces/día y T 0,5% 1 gota 2 veces/día. | Eficacia: Reducción de la PIO (2 mediciones, 1 hora antes y dos después de la administración matinal, a las 4, 12 y 24 semanas). Seguridad: | Eficacia similar de D+T frente a B y T concomitantes (diferencias no significativas). Tolerabilidad similar. Mayor quemazón, alteración del gusto p>0.001 y picor p=0,024 con D+T. | Difícil interpretación de los resultados por posible sesgo: no es a doble-cego, algunos pacientes están tratados con antihipertensivos sistémicos | 2 puntos aleatorizado:+1 doble ciego: 0 pérdidas: +1 randomización adecuada: 0 doble ciego adecuado: 0 |
| Fechtner RD et al. Acta Ophtalmol Scand 2004; 82: 42-8. Financiado por Merck & Co. | Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado. Duración:12 semanas. Objetivo: comparar la eficacia de D+T frente a L. | Pacientes con HIO o GAA con una PIO \geq 24 mm Hg.al menos en 1 ojo (Estudio 1 n=256; Estudio 2 n=288) Periodo de lavado y randomización | Estudio 1(128 pacientes) y estudio 2 (145 pacientes): D 2% + T 0,5% 1 gota, 2 veces/día, Estudio 1 (128 pacientes) y estudio 2 (143 pacientes): L 0,005% 1 gota 1 vez/día. Duración 12 semanas. | Eficacia: Diferencias en la reducción media de la PIO de ambos tratamientos. (PIO diurna a las 800, 1000, 1400 y 1600 horas). | Reducciones similares en la PIO; diferencias no significativas. | Los resultados de eficacia no se presentan con los correspondientes valores de p. Resultados de difícil interpretación y provenientes de dos estudios distintos. No se describe cómo garantizar el doble-cego. | 4 puntos aleatorizado:+1 doble ciego: +1 pérdidas: +1 randomización adecuada: +1 doble ciego adecuado: 0 |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) | Pauta de tratamiento | VARIABLES de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) (*) |
|--|--|--|---|---|---|---|--|
| Susanna R et al. Clin Ther 2004; 26(5): 755-68. | Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, abierto, paralelo. Duración : 8 semanas. Objetivo: comparar la eficacia y tolerabilidad de L frente a D+T. | 229 pacientes con GAA, GP y GE uni o bilateral con PIO \geq 21 mm Hg y pacientes con HIO con PIO \geq 25 mm Hg.) Periodo de lavado. | 117 pacientes: D 2% + T 0,5% 1 gota 2 veces/día, 112 pacientes: L 0,005% 1 gota 1 vez/día. | Eficacia: Reducción media en la PIO diurna a las 8 semanas. Tolerabilidad: | Eficacia similar (sin diferencias significativas) Efectos adversos relacionados con la medicación, efectos oculares y sistémicos significativamente menos frecuentes con L (p<0,001;p<0,001 y p=0,025 respectivamente) | Análisis de datos por ITT modificado. Difícil interpretación de los resultados: corta duración (8 semanas), no es a doble ciego. Método de randomización inadecuado: distinto en cada centro (grupos no homogéneos) | 1 punto aleatorizado:+1 doble ciego: 0 pérdidas: +1 randomización adecuada: -1 doble ciego adecuado: 0 |
| Shin DH et al. Ophthalmolog y 2004; 111(2): 276-82. Financiado por Pharmacia Corporation. | Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, simple ciego, paralelo. Duración: las 12 semanas. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de L+T frente D+T en pacientes con elevada PIO. | 253 pacientes con HIO o GAA, uni o bilateral, que no responde a monoterapia (n=253) con una PIO \geq 24 mm Hg.) Periodo de lavado. | 128 pacientes: D 2% + T 0,5% 1 gota 2 veces/día 125 pacientes: a L 0,005% + T 0,5% 1 gota 1 vez/día. | Eficacia: Diferencia en la Reducción en la PIO media diurna a las 12 semanas. Seguridad | D+T algo menos eficaz que L+T en reducción media de PIO diurna a las 12 semanas 1mmHg IC 95% (0,31-1,69) (P=0.005). Mayor % de pacientes con dolor ocular con T+D que con L+ T 11,7% vs 4% (p=0,034). | Análisis de datos por ÍTT modificado. No es doble ciego. Método de randomización inadecuado: distinto en cada centro (grupos no homogéneos). Posible sesgo en los resultados | 1 punto aleatorizado:+1 doble ciego: 0 pérdidas:+1 randomización adecuada: -1 doble ciego adecuado: 0 |

HIO: Hipertensión intraocular
GAA: Glaucoma de ángulo abierto
PIO: Presión intraocular
PS: Presión sanguínea
GP: Glaucoma pigmentario
GE: Glaucoma exfoliativo
B: Brimonidina

Bet: Betaxolol
BP: Bimatoprost
Bri: Brinzolamida
D: Dorzolamida
L: Latanoprost
T: Timolol
U: Unoprostone

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.