



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

INFORME TECNICO N° 23 - 2007

Dorzolamida 2% sol -oft

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Pilocarpina clorhidrato 2% sol. oft Timolol maleato 0.50% sol. oft _____
ATC/DCI ² :	S01EC03
DDD ² :	0.3 ml
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No figura
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Mayo 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Glaucoma

INTRODUCCION.

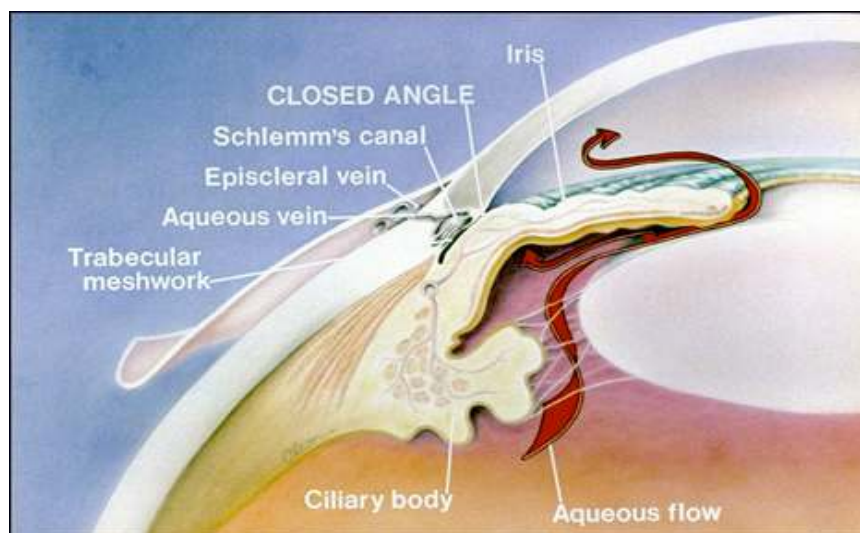
- El glaucoma comprende un complejo de entidades patológicas que tienen en común un aumento de la presión intraocular (PIO), capaz de producir degeneración de la papila óptica y defectos en el campo visual¹². Es la segunda causa de ceguera y la causa más común de ceguera irreversible en el mundo⁸.
- Su incidencia es de 1,5 % en personas mayores de 40 años, más frecuente en la raza negra. Aparece de manera bilateral, y es probable que se determine por leyes genéticas controladas por herencia poligénica o multifactorial¹².
- Normalmente, el cuerpo ciliar, secreta el humor acuoso que fluye desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. Deja el ojo a través de la malla trabecular circulando por el canal de Schlemm hacia las venas episclerales⁸. La presión intraocular está determinada por el balance entre la producción del humor acuoso dentro del ojo y el drenaje fuera del ojo a través de la malla trabecular. Cada ojo normal produce aproximadamente 2 µl de humor acuoso. La presión intraocular normal es de 10-21 mm Hg, pero ésta puede caer tanto como a 0 mm Hg y puede exceder los 70mm Hg en algunos glaucomas.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"



- El valor al cual el incremento de la presión intraocular causa daño al nervio óptico, depende de muchos factores, incluyendo la presión y si el daño glaucomatoso es temprano o avanzado. En general, presiones de 20-30 mm Hg causan daño luego de varios años, pero presiones de 40-50 mm Hg pueden causar pérdida visual rápida y también precipitar la oclusión retino vascular¹⁴. Si el aumento de la presión persiste durante un tiempo prolongado, puede llegar a ocasionar daños irreversibles en todas las estructuras oculares alterando el campo visual, incluso llegando a la ceguera.
- La detección de los pacientes glaucomatosos es, por tanto, un problema sanitario importante; pues existen personas con alto riesgo de padecer la enfermedad debido a que presentan cámaras anteriores estrechas, asintomáticas o con ángulos iridocorneales estrechos, fáciles de cerrar en cualquier situación y que están propensos a desencadenar hipertensiones oculares altas que den como consecuencia la atrofia del nervio óptico¹³.
- El propósito del tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular. La evidencia de múltiples ensayos clínicos aleatorizados muestra que el reducir la presión intraocular es efectivo en la prevención de la progresión de la enfermedad hipertensiva ocular, glaucoma primario de ángulo abierto y también en el llamado glaucoma a tensión normal⁹.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

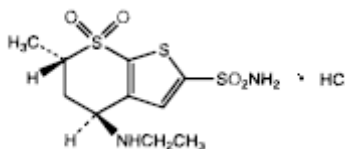
"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- El glaucoma secundario se produce porque el ojo ha sido dañado por una infección, inflamación, tumor, una gran catarata o cualquier trastorno ocular que interfiera con el drenaje de fluido desde la cámara anterior. Las enfermedades inflamatorias, como la uveítis, se encuentran entre los trastornos más comunes. Otras causas frecuentes incluyen la obstrucción de la vena oftálmica, las lesiones oculares, la cirugía ocular y las hemorragias dentro del ojo. Algunos medicamentos, como los corticosteroides, también pueden aumentar la presión en el ojo. El tratamiento del glaucoma secundario depende de su causa.
- El Glaucoma es una condición oftalmológica crónica que afecta aproximadamente a 15 millones de personas. Dentro de las terapias que están disponibles tenemos para el tratamiento médico a los beta bloqueadores (β bloqueadores), simpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y análogos de prostaglandinas^{6,9}.
- La Dorzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, está disponible desde 1995; disminuye la PIO al inhibir a la anhidrasa carbónica, una enzima clave para la formación del humor acuoso.
- Sin embargo, aún habiéndose resuelto el episodio agudo mediante el tratamiento médico-farmacológico, esta patología es siempre indicación de tratamiento quirúrgico posterior debido a que la repetición de los accesos agudos son muy frecuentes y el tratamiento médico es muy inseguro. El 25% de los pacientes sufren un ataque en el segundo ojo dentro de los seis meses que siguen al primero y el 50% padece un nuevo ataque dentro de los cuatro años siguientes^{7,11}.

FARMACOLOGIA

- La Dorzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica formulado para el uso oftalmológico. Es descrita químicamente como 4S-trans-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida 7,7-dioxido monohidrocloridrato⁴. Su fórmula estructural es:





MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- La solución acuosa de Dorzolamida es isotónica, débilmente viscosa y con un pH de 5.6 y una osmolaridad de 260-330 mOsm. Cada mililitro de la solución contiene 20 mg dorzolamida (22.3 mg de dorzolamida hidrocloreto).
- La anhidrasa carbónica (AC) es una enzima que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo incluyendo al ojo, que cataliza la reacción reversible que involucra la hidratación del dióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico¹⁷.
- En los humanos, la anhidrasa carbónica existe como un número de isoenzimas, siendo la más activa la anhidrasa carbónica II (AC-II), encontrada primariamente en los glóbulos rojos, pero también en otros tejidos¹⁷.
- La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo, disminuye la secreción del humor acuoso, presumiblemente al disminuir la formación de los iones de bicarbonato con la reducción subsecuente de sodio y el transporte de fluidos. El resultado es la reducción de la PIO.
- Al ser aplicada tópicamente, Dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Se une a las proteínas plasmáticas en un 33% y se excreta sin cambios a través de la orina junto a su metabolito. Luego de que se suspende la dosis, la Dorzolamida sale de los glóbulos rojos, resultando en una declinación rápida de la concentración inicial de la droga, seguida por una fase de eliminación lenta con un tiempo de vida media de alrededor de 4 meses¹⁷.
- Dorzolamida es un medicamento no considerado en la 15^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente¹. En el Perú a Mayo del 2007, el principio activo Dorzolamida se encuentra registrado en la forma farmacéutica de solución y colirio oftálmico de 2% mg con 12 y 5 registros sanitarios vigentes respectivamente⁵.

EFICACIA

- Rikkert van der Valk y colaboradores, en el meta-análisis "Efectos en la disminución de la Presión Intraocular para todas las drogas usadas comúnmente en Glaucoma", conformado por 27 artículos aleatorizados doble ciego publicados desde Diciembre del 2003, con 6953 participantes, confirmó que las 8 drogas evaluadas disminuían efectivamente la PIO en forma más efectiva que el placebo. La reducción más alta fue con bimatoprost (33%), seguida de latanoprost, travoprost, timolol, brimonidina, betaxolol, dorzolamida, brinzolamida (17%) en el orden respectivo y placebo (5%). Las diferencias entre análogos de prostaglandina prostamida y timolol fueron pequeñas¹⁹.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Ott et al. en el estudio controlado de tres meses, randomizado, doble ciego, multicéntrico (realizado en Estados Unidos, Latino-América, Europa, Egipto y Filipinas) aplicó dorzolamida 2% 3 veces al día o timolol (0.25% para pacientes menores de 2 años y 0.5% para pacientes de edades igual o mayor a 2 años pero menores de 6 años), una vez al día más placebo dos veces al día. Si la PIO no era controlada a través de la monoterapia, los pacientes más jóvenes recibían concomitantemente, dorzolamida 3 veces al día y timolol 0.25% una vez al día mientras que los pacientes mayores recibían una combinación fija de dorzolamida 2% y timolol 0.5% dos veces al día. A la 12 semana, el promedio de cambio de la PIO para dorzolamida fue estadísticamente significativa respecto a la PIO base. (-7.3 mmHg y -7.1 mmHg) en ambas cohortes respectivamente ($P < 0.01$)²³.
- Sodhi en su estudio doble ciego, controlado y randomizado evaluó la eficacia y seguridad de brimonidina, dorzolamida y latanoprost como terapia adjunta en glaucoma de ángulo abierto. Encontró que el porcentaje de reducción promedio de la PIO en estos tres grupos era estadísticamente significativo, luego de un año de tratamiento. ($p < 0.0001$). La PIO previa al tratamiento con dorzolamida era 22.7 ± 2.0 y posterior al tratamiento fue de 17.0 ± 3.1 ($27.3 \pm 9\%$) $p < 0.0001$. La eficacia de dorzolamida en controlar la PIO fue algo más baja que la de las otras 2 drogas²⁴.
- Los resultados del Estudio de Prevención Europeo del Glaucoma, (estudio randomizado, controlado, doble ciego) que incluyó 1081 pacientes de distintos centros europeos no detectaron una diferencia significativa entre dorzolamida y placebo para reducir la incidencia de Glaucoma primario de ángulo abierto²⁵.
- Whitson et al en "el estudio de comparación de seguridad y eficacia de dorzolamida 2% y brimonidina 0.2% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular" (estudio doble ciego, prospectivo, randomizado, cruzado, de dorzolamida y brimonidina, aplicada 3 veces al día durante periodos de 2 a 6 semanas) encontró que el promedio de reducción de la PIO fue similar para ambos agentes: 3mmHg ($p = 0.96$)¹⁸.
- Balfour et al en su estudio "Revisión de la farmacología y potencial terapéutico de Dorzolamida en el manejo de Glaucoma e hipertensión ocular", refiere que en un estudio comparativo de 1 año se encontró que la eficacia hipotensora de dorzolamida 2% 3 veces al día era similar a aquella de betaxolol 0.5% 2 veces al día, pero ligeramente inferior a aquella del timolol 0.5% aplicado 2 veces al día²⁰.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la eficacia y seguridad de la dorzolamida, por tal motivo, no se presenta mayor sustento que respalde estos acápites.

SEGURIDAD

- Dorzolamida está indicada como monoterapia de segunda línea en el tratamiento de la PIO elevada o en glaucoma de ángulo abierto en pacientes que no respondan o en los cuales los beta bloqueadores estén contraindicados⁴. La dosis es una gota tres veces al día en la población pediátrica y 2 veces al día en adultos³⁰.
- No existen reportes sobre el uso de Dorzolamida durante el embarazo o la lactancia en humanos⁴.
- El uso de Dorzolamida en conejas preñadas a 2.5 mg/kg vía oral fue asociado a malformaciones esqueléticas y acidosis en el animal. Las ratas preñadas y en lactancia a las que se les dio más de 10 mg/kg/d mostraron una disminución del peso fetal pero ningún incremento en malformaciones o anomalías de conducta.
- Dorzolamida es una sulfonamida y aunque se administre tópicamente, se absorbe en forma sistémica. Se han reportado síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, hepatitis fulminante, formación de cálculos renales, agranulocitosis, anemia aplásica, y otras discrasias sanguíneas⁴.
- Los efectos adversos más frecuentes asociados con Dorzolamida son quemazón ocular, picazón, o discomfort inmediato luego de la administración., sabor amargo, queratitis punctata (10-15%) y signos y síntomas de reacción alérgica ocular (10%). En 1-5% de pacientes, ocurren conjuntivitis y reacciones palpebrales, visión borrosa, ojo rojo, lagrimeo, ojo seco y fotofobia⁴.
- En pacientes con defectos corneales crónicos previos y/o antecedentes de cirugía intraocular se han comunicado edemas corneales y descompensaciones corneales irreversibles durante el uso de Dorzolamida.²⁹. Después de intervenciones de filtración, con la administración de tratamientos supresores acuosos se han comunicado desprendimientos coroideos concomitantes con hipotonía ocular²⁹.
- Otros eventos que se han reportado infrecuentemente son: cefalea, náusea, astenia, fatiga y raramente rash dérmico e iridociclitis⁴.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- En menos del 1% se han reportado angioedema, broncoespasmo, prurito y urticaria, parestesias, dolor ocular, miopía, disnea, dermatitis de contacto, epistaxis, boca seca, irritación de la garganta, incrustamiento de las pestañas.
- La sobredosis de dorzolamida genera desbalance electrolítico, desarrollo de acidosis, y el posible desarrollo de efectos a nivel del sistema nervioso central. Se sugiere el control y monitoreo de niveles electrolíticos en suero particularmente de potasio y niveles de pH sanguíneo⁴.
- No se han efectuado estudios específicos de interacción medicamentosa con dorzolamida²⁹.
- Dorzolamida está contraindicada en casos de historia de litiasis renal y alergia a las sulfonamidas⁴.

COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento en pacientes adultos se tiene que:

	Dorzolamida 2% sol -oft x 5ml.	Timolol maleato 0.50%
Dosis diaria	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 12 horas
Costo Unidad s/.	36.00 ¹⁰	1.68 ¹⁵
Tiempo de Uso	crónico	crónico

Diferencia de costos entre Dorzolamida 2% sol-oft y Timolol maleato 0.50%

s/. 34.32

- El uso de dorzolamida está indicado en glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.
- Podemos observar que existe una diferencia en costos de Dorzolamida 2% y el tratamiento con Timolol 0,50% mg (Alternativa según el Petitorio Nacional para el manejo de glaucoma), de S/. 34.32 por frasco.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

II. CONCLUSIONES

1. Según la búsqueda realizada, no existe evidencia suficiente para sustentar la seguridad y eficacia del uso de Dorzolamida 2% en el glaucoma.
2. Dorzolamida no ha sido aprobada por la FDA como un agente de primera línea para el glaucoma de ángulo abierto.
3. Existe una diferencia en costos de S/. 34.32 más por tratamiento entre Dorzolamida 2% y Timolol maleato 0.50%.
4. Para el tratamiento del glaucoma, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo Dorzolamida 2%.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Dorzolamida 2 % **no se encuentra justificada para el tratamiento del Glaucoma.**

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición (marzo de 2007).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Mayo del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Accesado el 17 de Mayo del 2007.
6. Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. MedGenMed(electronic resource): Medscape general medicine. 2001 Jul. Vol 3 Issue 4 Pages 6.
7. Palmberg PA. Topical carbonic anhydrase inhibitor finally arrives. Arch Ophthalmol 1995;113:985-6.
8. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-1: Diagnosis. BMJ 2004;328; 97-99.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

9. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-2: Treatment. BMJ 2004;328; 156-158.
10. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Accesado en Mayo del 2007.
11. van der Valk Rikkert ,MSc, Webers Carroll A. B, MD, PhD, Schouten Jan S.A.G, MD, PhD, Zeegers Maurice P, MSc, PhD, et col. Intraocular Pressure- Lowering Effects of all commonly used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005; 112:1177-1185.
12. Moreno Pérez Lourdes y Herrera Ramos Felipe. Rev Cubana Med Gen Integr v.16 n.3 Ciudad de La Habana mayo-jun. 2000
Medicamentos contraindicados en el glaucoma.
13. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol. 2004 Apr; 15(2):132-5.
14. Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2001;85: 1008-9. (Pubmed id:11501520).
15. SEACE Consultas proveedores con Buena pro del producto Latanoprost. Accesado el 31 de mayo del 2007. <http://www.seace.gob.pe/>
16. Schuman Joel S. Antiglaucoma Medications: A review of safety and tolerability issues related to their use. Clinical Therapeutics Vol 22. N°2, 2000.
17. Demailly Ph. Biodisponibilité des médicaments hypotonisants. Journal français d'ophtalmologie. Vol 23 N°5 Juin 2000.
18. Whitson JT, Henry C, Hugues B et al. Comparison of the safety and efficacy of dorzolamide 2% and brimonidine 0.2% in patients with glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma. 2004 Apr; 13(2):168-73
19. Martens-Lobenhoffer J, Banditt P. Clinical pharmacokinetics of dorzolamide. Clin Pharmacokinet. 2002; 41 (3):197-205.
20. Balfour JA, Wilde MI. Dorzolamide. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of glaucoma and ocular hypertension. Drugs Aging 1997 May; 10 (5):384-403.
21. Wilkerson M, Cyrilin M, et al. Four week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch ophthalmol 1993 oct 111 (10): 1343-50.
22. Pfeiffer N. Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor, Surv Ophthalmol, 1997 Sept- Oct; 42 (2): 137-51.
23. Ott Elyssa Z, Mills Monte D, Arango Santiago, et al. A randomized trial assessing dorzolamide in patients with glaucoma who are younger than 6 years. Arch ophthalmol, Vol 123, Sep 2005.
24. Sohdi PK, Pandey RM, et al. Efficacy and safety of brimonidine, dorzolamide and latanoprost as adjunctive therapy in primary open angle glaucoma. Int J Clin Pract 2003, 57 (10): 875-878.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

25. The European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005; 112:366-375.
26. Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide and latanoprost eyedrops. *Letter J Am Acad Dermatol* Volume 53, Number 5 letter 909.
27. Simmons Steven T. Efficacy of Brimonidine 0.2% and Dorzolamide 2% as adjunctive therapy yo beta blockers in adult patients with glaucoma or ocular hipertensión. *Clinical Therapeutics* Vol 23 N4, 2001
28. Michaud Jean-Eric, Friren Béatrice and the International brinzolamide adjunctive study group. Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *American Journal of ophthalmology*. 2001; 132:235-243.
29. Trusopt. Ficha técnica de registro sanitario en España.
30. Agencia reguladora de medicamentos de Reino Unido. www.mhra.gov.

Lima, 31 de Mayo del 2007

SVL/GCC/gcc