

Pregunta 6. En adultos con glaucoma primario de ángulo abierto e indicación de trabeculectomía, ¿se debería administrar antimetabolitos como tratamiento adyuvante a la trabeculectomía?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Adultos con GPAA refractario	• Trabeculectomía + Mitomicina-C / trabeculectomía + 5-Fluorouracilo	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión del glaucoma • Progresión del daño del campo visual • Progresión del daño del nervio óptico • Necesidad de cirugía adicional • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Se encontró una RS publicada como artículo científico: Cabourne 2015 (25). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Cabourne 2015	14/16	Octubre 2015	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso de la trabeculectomía • Cambio promedio de la PIO • Pérdida de 2 o más líneas de AV • Eventos adversos

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Población: Adultos con GPAA Intervención: Trabeculectomía + Mitomicina-C Comparador: Trabeculectomía + 5-Fluorouracilo Autor: José Montes Alvis Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Fracaso a la trabeculectomía: RS de Cabourne 2015 • Promedio de la PIO: RS de Cabourne 2015 • Pérdida de 2 o más líneas de AV: RS de Cabourne 2015 • Eventos adversos: RS de Cabourne 2015 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Trabeculectomía + 5-Fluorouracilo (comparador)	Trabeculectomía + Mitomicina-C (intervención)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia

Fracaso a la trabeculectomía – participantes con alto riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	5 ECA ¹	14/189 (7.4%)	9/181 (5.0%)	RR: 0.49 (0.22 a 1.08)	38 menos por 1,000 (58 menos a 6 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Fracaso a la trabeculectomía – participantes con bajo riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	6 ECA ¹	34/125 (27.2%)	19/139 (13.7%)	RR: 0.65 (0.19 a 2.20)	95 menos por 1,000 (220 menos a 326 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Promedio de la PIO – participantes con alto riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	4 ECA ¹	---	---	---	DM: -4.18 mmHg (-6.73 a -1.64)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	IMPORTANTE
Promedio de la PIO – participantes con bajo riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	3 ECA ¹	---	---	---	DM: -1.72 mmHg (-3.28 a -0.16)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	IMPORTANTE
Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con alto riesgo	3 ECA ¹	11/96 (11.5%)	10/104 (9.6%)	RR: 0.81 (0.36 a 1.80)	22 menos por 1,000 (73 menos a 92 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	CRÍTICO
Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con bajo riesgo	2 ECA ¹	3/64 (4.7%)	6/64 (9.4%)	RR: 2.00 (0.53 a 7.59)	47 más por 1,000 (22 menos a 309 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Trabeculectomía + 5-Fluorouracilo (comparador)	Trabeculectomía + Mitomicina-C (intervención)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos: hipotonía tardía	4 ECA ¹ (211)	4/109 (3.70%)	6/102 (5.90%)	RR: 1.37 (0.41 a 4.63)	14 más por 1,000 (22 menos a 133 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	CRÍTICO
Eventos adversos: desprendimiento de coroides	8 ECA ¹ (494)	17/244 (7.00%)	17/250 (6.80%)	RR: 0.86 (0.45 a 1.63)	10 menos por 1,000 (38 menos a 44 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Eventos adversos: endoftalmitis	4 ECA ¹ (315)	0/153 (0.00%)	3/162 (1.90%)	RR: 3.89 (0.44 a 34.57)		⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
<p>IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo; DM: Diferencia de medias</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo: solo 1 estudio con bajo riesgo de sesgo en todos los dominios</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión: intervalos de confianza amplios</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia: $I^2 = 60\%$</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo: ningún estudio presentó bajo de riesgo en todos los dominios</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Cabourne E, Clarke JC, Schlottmann PG, Evans JR. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(11):Cd006259.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 6. En adultos con glaucoma primario de ángulo abierto e indicación de trabeculectomía, ¿se debería administrar antimetabolitos como tratamiento adyuvante a la trabeculectomía?	
Población:	Adultos con GPAA
Intervención:	Trabeculectomía + Mitomicina-C
Comparador:	Trabeculectomía + 5-Fluorouracilo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso a la trabeculectomía • Promedio de la PIO • Pérdida de 2 o más líneas de AV • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que la evidencia sugiere que el uso de mitomicina-C como coadyuvante a la trabeculectomía presenta una mayor reducción de la PIO en comparación con el uso de 5-fluorouracilo; sin embargo, el efecto se consideró como pequeño.
	Fracaso a la trabeculectomía – participantes con alto riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	5 ECA ¹	RR: 0.49 (0.22 a 1.08)	38 menos por 1,000 (58 menos a 6 más)	
	Fracaso a la trabeculectomía – participantes con bajo riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	6 ECA ¹	RR: 0.65 (0.19 a 2.20)	95 menos por 1,000 (220 menos a 326 más)	
	Promedio de la PIO – participantes con alto riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	4 ECA ¹	---	DM: -4.18 mmHg (-6.73 a -1.64)	
	Promedio de la PIO – participantes con bajo riesgo (<i>seguimiento: 1 año</i>)	3 ECA ¹	---	DM: -1.72 mmHg (-3.28 a -0.16)	
	Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con alto riesgo	3 ECA ¹	RR: 0.81 (0.36 a 1.80)	22 menos por 1,000 (73 menos a 92 más)	
	Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con bajo riesgo	2 ECA ¹	RR: 2.00 (0.53 a 7.59)	47 más por 1,000 (22 menos a 309 más)	

Daños:																																
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos: hipotonía tardía</td> <td>4 ECA¹ (211)</td> <td>RR: 1.37 (0.41 a 4.63)</td> <td>14 más por 1,000 (22 menos a 133 más)</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos: desprendimiento de coroides</td> <td>8 ECA¹ (494)</td> <td>RR: 0.86 (0.45 a 1.63)</td> <td>10 menos por 1,000 (38 menos a 44 más)</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos: endoftalmitis</td> <td>4 ECA¹ (315)</td> <td>RR: 3.89 (0.44 a 34.57)</td> <td>0 menos por 1,000 (0 menos a 0 menos)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos: hipotonía tardía	4 ECA ¹ (211)	RR: 1.37 (0.41 a 4.63)	14 más por 1,000 (22 menos a 133 más)	Eventos adversos: desprendimiento de coroides	8 ECA ¹ (494)	RR: 0.86 (0.45 a 1.63)	10 menos por 1,000 (38 menos a 44 más)	Eventos adversos: endoftalmitis	4 ECA ¹ (315)	RR: 3.89 (0.44 a 34.57)	0 menos por 1,000 (0 menos a 0 menos)	El GEG consideró que, debido a que los estudios incluidos reportaron un número reducido de eventos adversos, la evidencia sería insuficiente para poder concluir sobre que terapia tuvo mayores daños.														
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																												
	Eventos adversos: hipotonía tardía	4 ECA ¹ (211)	RR: 1.37 (0.41 a 4.63)	14 más por 1,000 (22 menos a 133 más)																												
	Eventos adversos: desprendimiento de coroides	8 ECA ¹ (494)	RR: 0.86 (0.45 a 1.63)	10 menos por 1,000 (38 menos a 44 más)																												
Eventos adversos: endoftalmitis	4 ECA ¹ (315)	RR: 3.89 (0.44 a 34.57)	0 menos por 1,000 (0 menos a 0 menos)																													
Certeza de la evidencia:																																
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fracaso a la trabeculectomía – participantes con alto riesgo (seguimiento: 1 año)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Fracaso a la trabeculectomía – participantes con bajo riesgo (seguimiento: 1 año)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Promedio de la PIO – participantes con alto riesgo (seguimiento: 1 año)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Promedio de la PIO – participantes con bajo riesgo (seguimiento: 1 año)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con alto riesgo</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con bajo riesgo</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos: hipotonía tardía</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos: desprendimiento de coroides</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos: endoftalmitis</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Fracaso a la trabeculectomía – participantes con alto riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Fracaso a la trabeculectomía – participantes con bajo riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Promedio de la PIO – participantes con alto riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE	Promedio de la PIO – participantes con bajo riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE	Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con alto riesgo	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con bajo riesgo	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Eventos adversos: hipotonía tardía	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Eventos adversos: desprendimiento de coroides	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Eventos adversos: endoftalmitis	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Para la certeza global de la evidencia, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza global de la evidencia fue muy baja.
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																													
	Fracaso a la trabeculectomía – participantes con alto riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO																													
	Fracaso a la trabeculectomía – participantes con bajo riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																													
	Promedio de la PIO – participantes con alto riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE																													
	Promedio de la PIO – participantes con bajo riesgo (seguimiento: 1 año)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE																													
	Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con alto riesgo	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																													
	Pérdida de 2 o más líneas de AV – participantes con bajo riesgo	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																													
	Eventos adversos: hipotonía tardía	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																													
Eventos adversos: desprendimiento de coroides	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																														
Eventos adversos: endoftalmitis	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																														
Desenlaces importantes para los pacientes:																																
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí 		<p>El GEG consideró que los desenlaces evaluados son poco robustos y con periodos cortos de seguimiento, lo que dificulta la valoración del impacto clínico. Es probable que los pacientes consideren como críticos otros desenlaces a largo plazo como calidad de vida, progresión del glaucoma, progresión del campo visual, progresión de la agudeza visual, etc.</p> <p>Por ende, el GEG considera que probablemente no se han considerado todos los desenlaces importantes para los pacientes.</p>
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que si bien los estudios incluidos sugieren una mayor reducción de la PIO con mitomicina-C en comparación a 5-fluorouracilo, la evidencia sería insuficiente para poder concluir si un metabolito es superior que otro. Es así, que determinó que el balance no favorece a la intervención ni al comparador.</p>
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG considera que el uso de metabolitos como coadyuvantes a la trabeculectomía implica costos moderados pero que en casos de alto riesgo de fracaso podría conllevar a ahorros moderados sobre todo en aquellos pacientes en los que se consiga respuesta favorable y no requieran de trabeculectomías adicionales.</p>
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG considera que el uso de antimetabolitos como coadyuvantes podría contribuir a una mejor respuesta en el tratamiento quirúrgico de pacientes con GPAA, lo que podría conllevar a disminuir la discapacidad visual a largo plazo.</p> <p>Es así como el GEG considera que la equidad se vería aumentada con el uso de antimetabolitos como coadyuvantes a la trabeculectomía.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no 		<p>El GEG considera que tanto el personal de salud como los pacientes aceptarían el uso de antimetabolitos</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 		<p>debido a la evidencia de su eficacia y a que las opciones de otros tratamientos son limitadas. Sin embargo, dado que el manejo del GPAA es individualizado, otro grupo de profesionales podría no estar de acuerdo, así como otros pacientes podrían preferir evitar tratamientos quirúrgicos.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que tanto la mitomicina-C como el 5-fluorouracilo son antimetabolitos que se encuentran disponibles en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud).</p> <p>Por lo que el GEG consideró que probablemente si es factible implementar cualquiera de las 2 opciones.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Los beneficios se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos en la probabilidad de fracaso a la trabeculectomía, el promedio de la PIO, y la pérdida de 2 o más líneas de AV posiblemente sea similar) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos adversos como hipotonía tardía, desprendimiento de coroides, y endoftalmitis posiblemente sea similar). Por ello, esta recomendación fue a favor de ambas opciones.</p> <p>Fuerza: Puesto que la certeza de evidencia fue muy baja y la aceptabilidad de las alternativas evaluadas puede ser variable, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con GPAA e indicación de trabeculectomía, sugerimos administrar antimetabolitos (mitomicina-C o 5-fluorouracilo) como tratamiento adyuvante, luego de realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños para cada paciente.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.