



**Una nueva visión para Latinoamérica:
Promoviendo Mejores Tratamientos y
Resultados para la Degeneración Macular
Relacionada con la Edad**

Un reporte basado en un encuentro de especialistas
Latinoamericanos realizado en Bogotá, Colombia, en marzo de 2012



Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo
The Angiogenesis Foundation



**A New Vision for Latin America:
Advocating for
Improved Treatment and Outcomes for
Wet Age-Related Macular Degeneration**

**A Report Based on a
Latin American Expert Summit**

Convened in Bogota, Colombia
March 2012

Pan-American Retina & Vitreous Society
The Angiogenesis Foundation

Puntos Clave

1. Aunque se sabe poco sobre la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE) en comparación con muchas otras enfermedades, la DMRE es la causa principal a nivel mundial de pérdida de la visión y ceguera en adultos mayores a los 65 años de edad.
2. Se tiene proyectado que el porcentaje de latinoamericanos de 65 años en adelante se triplicará de 6.3% en 2005 a 18.5% en el año 2050.
3. Durante la última década, las nuevas terapias y técnicas de diagnóstico - como la terapia antiangiogénica dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (o VEGF por sus siglas en inglés) y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) - han producido un cambio paradigmático en el diagnóstico y tratamiento de la DMRE húmeda. Ahora, los pacientes cuentan con opciones de tratamiento efectivas que les pueden ayudar a evitar la ceguera.
4. La mayoría de pacientes con DMRE húmeda, incluyendo a los que viven en América Latina, no están recibiendo el cuidado óptimo necesario para mantener la vista y prevenir su pérdida progresiva. La ventana de tratamiento para la DMRE húmeda es relativamente pequeña, y cualquier retraso puede marcar la diferencia entre mantener la vista y perderla.
5. En América Latina, son muchas las barreras para recibir un cuidado oportuno y óptimo, incluyendo:

- El alto costo a largo plazo para el paciente de los tratamientos anti-VEGF aprobados;
- La ausencia de reembolso por parte del gobierno y de las aseguradoras privadas para los tratamientos de DMRE húmeda;
- Los límites a las opciones de tratamiento por parte de las autoridades sanitarias nacionales;
- El acceso limitado a los pacientes a los centros y especialistas en el cuidado de la retina; y
- Una falta de conciencia sobre la enfermedad en el público general y entre los optometristas, oftalmólogos generales, médicos de cuidados primarios y demás profesionales de la salud no especialistas en retina.

Puntos Clave

6. Como resultado de estas y otras limitantes:

- Los pacientes luchan con la carga que representa la necesidad de cuidados mensuales que involucran terapias invasivas que son caras pero efectivas;
- Los especialistas en enfermedades de la retina tienen que lidiar con una marejada de pacientes que puede abrumar su capacidad de proporcionar una terapia efectiva; y
- Tanto los sistemas de salud nacionales como los aseguradores privados en América Latina se han visto afectados por el súbito y creciente gasto de las terapias efectivas que, para la mayoría de los pacientes, deberán ser de por vida.

7. Superar los grandes retos actuales para el diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo de la DMRE húmeda requerirá un esfuerzo unificado por parte de todos los latinoamericanos involucrados: pacientes, cuidadores, médicos, investigadores, científicos, líderes de la industria, reguladores, legisladores, pagadores, medios de comunicación y de la sociedad general.

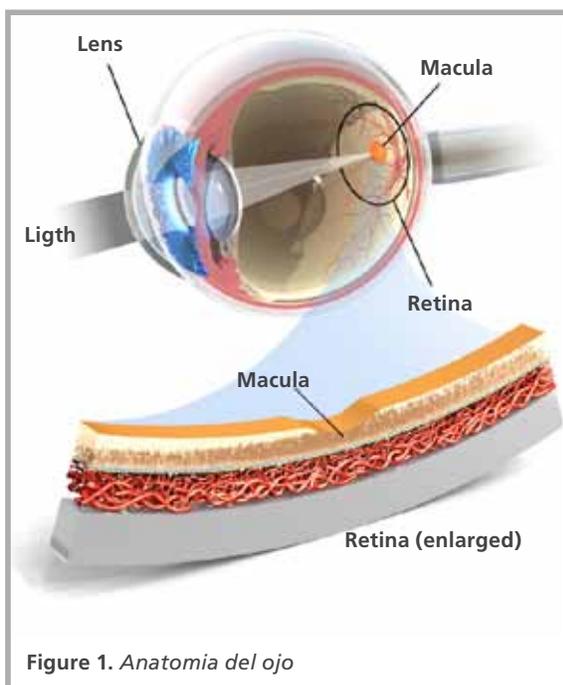
Contenido

Puntos Clave	i
Introducción	
• ¿Qué es la DMRE?	1
• Cambio Paradigmático	2
• La Cumbre Latinoamericana de Expertos	4
• El Papel de The Angiogenesis Foundation	5
• El Papel de la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo	5
Estado Actual	
• Definición del Estado de Manejo de la DMRE	6
• Entendimiento Actual de la Biología y Progresión de la DMRE Húmeda	7
• Análisis Comparativo de las Terapias para DMRE Húmeda Existentes y Emergentes	8
• Traducción de la Evidencia en Políticas de Salud Pública en América Latina	9
A Dónde Queremos Llegar	
• El Estado Futuro Deseado del Tratamiento de DMRE en América Latina	10
• Barreras Existentes	13
Desarrollo de Soluciones en América Latina	
• Mejora de la Concientización y la Detección Temprana	15
• Mejora del Acceso a la Intervención Efectiva	16
• Análisis de Valor: Definición de Resultados Exitosos	18
• Establecimiento de una Agenda de Investigación	19
Acciones Deseadas	21
Referencias	23
Agradecimientos	25

Introducción

¿Qué es la DMRE?

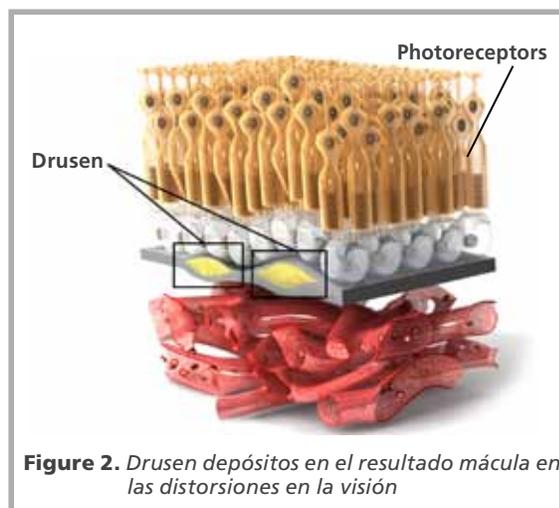
La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una enfermedad asociada con el envejecimiento que destruye gradualmente la visión central aguda que es necesaria para leer, reconocer rostros, conducir y, en general, para ver con claridad. Como su nombre lo indica, la DMRE afecta la mácula, que se encuentra en el centro de la retina, el tejido fotosensible ubicado en la parte trasera del ojo. La mácula es la parte del ojo necesaria para ver detalles.



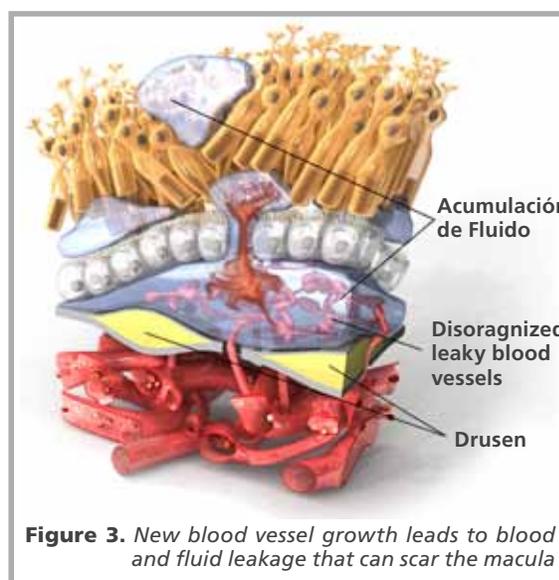
Hay dos tipos de DMRE: la DMRE “seca” y la “húmeda”. Ambas formas pueden presentarse en uno o en ambos ojos, aunque el desarrollo de la DMRE en un solo ojo parece incrementar el riesgo de que se desarrolle la DMRE en el otro ojo. Ninguna de las formas de DMRE es dolorosa y, como resultado, puede pasar desapercibida hasta que produce cambios marcados en la vista. Cuando la DMRE afecta un solo ojo, suele no detectarse porque el cerebro usa la información visual del segundo ojo para compensar cualquier grado de pérdida de la visión del primero.

La DMRE seca, la forma más común de degeneración macular, se caracteriza por la acumulación o aumento de tamaño de las drusas, que son depósitos amarillentos pequeños que se acumulan debajo de la mácula. A medida que aumenta el número o

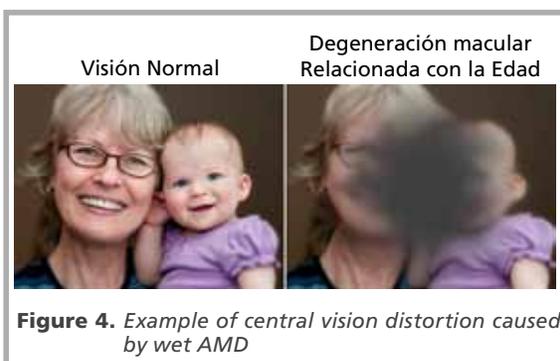
el tamaño de éstas, las células de la retina pueden dañarse y producir distorsiones en la vista que son más evidentes durante la lectura. La DMRE no suele causar la pérdida total de la visión central.



La DMRE húmeda es la forma más grave de la enfermedad. Por motivos que aún no se conocen bien, el 10 al 15 por ciento de los adultos con DMRE seca desarrollarán DMRE húmeda y experimentarán un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula. El crecimiento de vasos sanguíneos nuevos, conocido como angiogénesis o neovascularización, finalmente conduce al derrame de sangre o de fluidos que puede cicatrizar la mácula o la retina, produciendo así la pérdida permanente y rápida de la visión central incluso en un lapso de tres meses. Un síntoma temprano de la DMRE húmeda es que las líneas rectas parecen onduladas.



En muchas partes del mundo, la DMRE es una enfermedad relativamente desconocida; no obstante, es la causa principal de pérdida de la vista y ceguera en adultos mayores a los 65 años de edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la DMRE húmeda afecta a 3 millones de personas a nivel mundial, que representan el 8.7 de todos los casos de ceguera y el 50 por ciento de los casos de ceguera en países industrializados.¹ Las proyecciones de la OMS duplican esta cifra para el año 2020 a medida que la población de los países industrializados envejece.



Cambio Paradigmático

El campo de la investigación enfocado en la angiogénesis, que tuvo sus inicios a principio de la década de 1970, avanzó drásticamente a finales de los 90, culminando en la identificación de enfoques de tratamiento específicos para controlar el crecimiento no deseado de los vasos sanguíneos en enfermedades que incluyen cáncer, enfermedades de la piel y trastornos de la visión causados por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos, como es el caso de la DMRE húmeda. En la actualidad, más de 10,000 laboratorios de todo el mundo están involucrados en la investigación de la angiogénesis y se han invertido más de \$5 mil millones de dólares en investigación y desarrollo dirigidos a su tratamiento. Este campo de rápido desarrollo ha sido testigo de avances importantes, especialmente durante la última década, que han tenido un gran impacto en la vida de los pacientes. Hace diez años, la DMRE era una causa significativa de ceguera en adultos mayores. Hoy, la pérdida de la visión y la ceguera ocasionada por la DMRE es prevenible en gran medida con los cuidados tempranos adecuados.

En diciembre de 2004, la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) de Estados Unidos aprobó pegaptanib, el primer

inhibidor de la angiogénesis desarrollado exitosamente para la DMRE húmeda. Las pruebas clínicas demostraron que pegaptanib disminuyó la velocidad de la pérdida de la visión causada por DMRE húmeda.² La terapia antiangiogénica, cuyo objetivo es detener el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos, ha sido reconocida como una clase totalmente nueva de tratamiento de la enfermedad.

En junio de 2006, un medicamento aún más efectivo - ranibizumab, obtuvo la aprobación para el tratamiento de la DMRE húmeda. Ranibizumab, al igual que pegaptanib, interfiere con una pequeña proteína conocida como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés); este factor de crecimiento estimula la angiogénesis patológica que se produce en la DMRE húmeda. Las pruebas clínicas demostraron que 95 por ciento de los pacientes tratados con una sola inyección mensual de ranibizumab en el ojo mantuvieron la visión mientras se continuaron aplicando las inyecciones durante el curso del ensayo.^{3,4} Asimismo, alrededor del 40 por ciento de los pacientes tratados con ranibizumab durante un año experimentaron una mejoría significativa en la agudeza visual, suficiente para restaurar su visión a 20/40 en el ojo tratado. Hoy en día, ranibizumab cuenta con aprobaciones en más de 80 países en todos los continentes, excepto Antártida.

Por primera vez, los médicos pudieron ofrecer a sus pacientes la oportunidad de salvar su vista e incluso algunos lograron revertir la pérdida. No obstante, la desventaja principal de esta nueva terapia era su precio (alrededor de USD\$2,000 por inyección) además de la carga de recibir una inyección mensual tanto para los pacientes como para sus cuidadores.

Antes que ranibizumab recibiera la aprobación de la FDA, los especialistas en retina habían comenzado a experimentar con otro agente anti-VEGF, bevacizumab. Este había sido aprobado por la FDA en 2004 como tratamiento para el cáncer colorrectal y posteriormente recibió la aprobación para tratar otros tipos de cáncer. Bevacizumab es una molécula de mayor tamaño conocida como un anticuerpo monoclonal del cual se deriva el ranibizumab, que es un medicamento de menor tamaño.

Bevacizumab no está indicado para las enfermedades oculares y no ha sido aprobado por ninguna autoridad regulatoria para su uso en los ojos. No obstante, se ha demostrado que es efectivo para el tratamiento de la DMRE húmeda y su uso (no

aprobado para este fin) tiene un costo aproximado de unos USD\$50 por inyección.⁵ Dado que se produce en grandes frascos para los tratamientos contra el cáncer, bevacizumab debe ser fraccionado por una farmacia que maneje compuestos en las cantidades más pequeñas necesarias para tratar los ojos. Se han reportado varios casos documentados de infección relacionados con el uso de bevacizumab; es probable que estos casos se debieran a malas prácticas farmacéuticas al fraccionar el producto y no a la molécula misma. Asimismo, el gobierno colombiano emitió una advertencia sobre el uso de bevacizumab en el ojo.^{5a} Sin embargo, las pruebas clínicas comparativas de ranibizumab con bevacizumab sugieren que ambos medicamentos son efectivos para frenar la progresión de la enfermedad y restaurar la agudeza visual, al menos con la dosificación mensual durante el primer año de tratamiento.⁵

El 18 de noviembre de 2011, un tercer medicamento anti-VEGF, VEGF Trap-Eye (aflibercept solución inyectable), recibió la aprobación de la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de DMRE húmeda.⁶ Basada en una nueva tecnología que fusiona las proteínas para neutralizar el VEGF y bloquear la angiogénesis, el medicamento VEGF Trap-Eye está diseñado para ser administrado por inyección intraocular cada dos meses, posterior a una aplicación mensual durante los tres primeros meses de tratamiento. En marzo de 2012, Australia se convirtió en el segundo país en aprobar VEGF Trap-Eye para el tratamiento de DMRE y están

pendientes las solicitudes para su aprobación en otros países, incluyendo países de Latinoamérica.

El creciente uso global de terapias anti-VEGF está mejorando drásticamente la calidad de vida de un sinnúmero de personas que padecen DMRE húmeda alrededor del mundo. Ahora es posible que muchas más personas mantengan la vista y, de manera consecuente, su independencia. Sin embargo, se necesitan más innovaciones para mejorar las terapias existentes así como los sistemas de salud.

El súbito surgimiento de terapias efectivas ha desencadenado eventos que han tenido un impacto drástico en la vida profesional de los oftalmólogos especializados en enfermedades retinianas a la vez que agotan los presupuestos sanitarios cuando los países industrializados están lidiando con un número cada vez mayor de retos fiscales. Muchos pacientes no cuentan con acceso a terapias anti-VEGF autorizadas mientras que aquellos con acceso enfrentan el grave reto de recibir el tratamiento continuo así como el monitoreo necesario de su condición. Los beneficios del cambio paradigmático para la DMRE húmeda acarrear una pesada carga para el paciente y sus cuidadores. Por lo tanto, la evaluación estratégica de los beneficios y retos para mejorar las vidas de pacientes con DMRE húmeda es en este momento no sólo importante sino oportuna.



Figure 5. *Insert Text Here*

La Cumbre Latinoamericana de Expertos

En vista de los cambios generados por la llegada de múltiples terapias efectivas y el hecho que estas terapias hayan revolucionado todo un campo en un abrir y cerrar de ojos, tal vez sea el momento adecuado para que la comunidad involucrada en la DMRE dé un paso atrás y revise el progreso que ha logrado, los retos que enfrenta y las preguntas que deben ser contestadas para satisfacer las necesidades de quienes padecen DMRE húmeda. The Angiogenesis Foundation, una organización científica sin fines de lucro cuya misión es conquistar esta enfermedad a través del control de la neovascularización, está bien posicionada para desempeñar un papel central como facilitador neutral de dicha revisión.

A partir de 2009, The Angiogenesis Foundation se sumergió en el campo de la degeneración macular y comenzó a discernir cómo podría aplicar las lecciones aprendidas de sus interacciones con las comunidades oncológica y de la curación de heridas a esta nueva área de oportunidad clínica. Su primer paso global fue reunir un grupo interdisciplinario de líderes internacionales en el tratamiento de DMRE y ciencias trasláticas que convino en la primera Cumbre Internacional de Expertos para la Degeneración Macular Relacionada con la Edad, los días 14 y 15 de noviembre de 2011 en Berlín, Alemania. Durante esta reunión, los 16 expertos elegidos identificaron, discutieron y acordaron la justificación de una terapia angiogénica para tratar la DMRE húmeda, el papel de la intervención temprana en la prevención de la ceguera asociada con la DMRE húmeda, la seguridad de la terapia repetida y a largo plazo, y el papel de la terapia supresora crónica para la DMRE húmeda. Como resultado de esta junta, se elaboró un Informe Técnico que incluía un resumen de las discusiones del grupo y presentaba los pasos clave necesarios para avanzar en el tratamiento de la DMRE húmeda con terapias anti-VEGF para impactar al mayor número posible de personas.

Quedó claro a partir de la Cumbre de Berlín que las diferentes regiones del mundo enfrentan sus propios retos específicos en relación con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la DMRE. Para ayudar a diversas regiones a identificar y obtener soluciones a estos retos, The Angiogenesis Foundation junto con los líderes de las regiones organizarían una serie de cumbres regionales. Las primera de ellas, en asociación con la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo, fue la Cumbre Latinoamericana de Expertos de la Coalición para

la DMRE húmeda que se dio cita en Bogotá, Colombia, el 10 de marzo de 2012. Durante esta junta, un grupo interdisciplinario de 12 líderes latinoamericanos en el tratamiento de DMRE y ciencia traslática:

- Analizó la situación actual de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la DMRE en la región;
- Definió el futuro deseado de la región en términos de la detección y tratamiento de la DMRE húmeda;
- Determinó las limitantes que obstaculizan el camino hacia dicho estado, e
- Identificó los pasos inmediatos y a largo plazo que se deben tomar en la región para vencer dichas barreras.

La cumbre no fue una junta científica típica, sino una serie interactiva y moderada profesionalmente de presentaciones cortas y mesas redondas cuyo objetivo fue establecer el diálogo entre los participantes y lograr acuerdos. La cumbre empezó con cuatro presentaciones cortas que recapitulaban el estado actual de la terapia para DMRE húmeda, el entendimiento actual de la biología y angiogénesis de la DMRE húmeda y cómo traducir la evidencia de DMRE en políticas de salud pública en América Latina. Bajo la dirección del moderador, los expertos reunidos dedicaron el resto de la mañana entablando una serie de discusiones que definieron a dónde quiere llegar en este campo en términos de detección y tratamiento de la DMRE húmeda además de las barreras que obstaculizan el camino hacia dicho estado futuro deseado. El moderador capturó los puntos principales de la discusión, lo que permitió a los participantes conducir una revisión visual del contenido de sus conversaciones a medida que se trabajaba sobre la agenda.

Durante la sesión vespertina de la cumbre, los expertos se enfocaron en el desarrollo de soluciones para superar las limitantes definidas en la mañana. Se enfatizó la superación de barreras para la detección temprana de DMRE húmeda y para mejorar el acceso a intervenciones efectivas; se discutieron las prácticas actuales; luego, el grupo condujo un análisis sobre lo que definiría un resultado exitoso del tratamiento para las partes clave de la comunidad de DMRE, en especial y por supuesto, para los pacientes. Ya sobre los cimientos de estas discusiones, los expertos desarrollaron una agenda de investigación específica para América Latina que podría dirigir este campo

hacia el estado futuro deseado de prevención, diagnóstico y tratamiento de la DMRE. Este Informe Técnico presenta un panorama general de las discusiones del grupo.

El Papel de The Angiogenesis Foundation

Fundada en 1994, The Angiogenesis Foundation es la primera organización sin fines de lucro 501(c)(3) del mundo, dedicada a la conquista de la enfermedad a través de un nuevo enfoque basado en la angiogénesis, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en el cuerpo. Con sede en Cambridge, MA, EE.UU., The Angiogenesis Foundation tiene el compromiso de ayudar a gente de todo el mundo a beneficiarse de la promesa de la medicina basada en angiogénesis, así como de lograr que todo aquel que necesite tratamientos que pueden salvar su vida, miembros o vista, tenga acceso a ellos. .

Como organización científica, The Angiogenesis Foundation es independiente de toda persona, institución o entidad comercial, y como tal, tiene un enfoque único sobre cómo cumplir su misión para ayudar a que la gente viva una mejor vida más larga y más sana. The Angiogenesis Foundation tiene un amplio entendimiento de los factores de éxito con las terapias estimulantes e inhibitoras de la angiogénesis en múltiples estados de la enfermedad y sobre los retos que implica optimizar el cuidado y los resultados con

tecnologías que cambian el paradigma. Con la experiencia, tiempo y recursos necesarios para entender en profundidad las necesidades complejas de muchas partes involucradas, incluyendo pacientes, cuidadores, médicos, investigadores, científicos, líderes de la industria, reguladores, legisladores, pagadores y financieros, The Angiogenesis Foundation facilita los procesos para obtener resultados cada vez mejores para los pacientes. La filosofía que la guía es que los pacientes se benefician colectivamente cuando se alinean bien y se satisfacen las necesidades de los distintos grupos involucrados, tanto en el desarrollo como en la entrega del tratamiento.

El Papel de la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo

Fundada en 2004, la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo (SPRV) es una organización sin fines de lucro líder en Latinoamérica. Su misión está compuesta por cuatro partes: 1) promover y alentar la prevención, tratamiento y rehabilitación de enfermedades que afectan la retina y el vítreo; 2) promover y alentar el intercambio de conocimiento entre especialistas de retina y vítreo en Norte, Centro y Sudamérica; 3) llevar a cabo con regularidad juntas médicas y científicas con invitados de sus países miembro, y 4) participar en simposios, cursos y demás reuniones organizadas por la Asociación Panamericana de Oftalmología.

Estado Actual

Para inaugurar la cumbre latinoamericana, tres expertos dieron presentaciones de 15 minutos a manera de trasfondo para las subsiguientes mesas redondas. El Dr. Francisco Rodríguez, director científico de la Fundación Oftalmológica Nacional de Colombia y Ex Presidente de la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo, describió el estado actual del manejo de DMRE y presentó un análisis comparativo de las terapias de DMRE húmeda. El Dr. Patricio Schlottmann, de la Organización Médica de Investigación de Buenos Aires, Argentina, resumió el entendimiento actual de la biología y progresión de la DMRE. El Dr. Juan Manuel Lozano, de la Florida International University en los Estados Unidos, habló sobre la naturaleza de la evidencia relativa a DMRE y cómo se puede traducir a políticas de salud pública en América Latina.

se han conducido estudios epidemiológicos en Latinoamérica sobre la DMRE y la pérdida de la visión, los hallazgos de un estudio colombiano indican que la DMRE es cada vez más común a medida que la expectativa de vida del país incrementa y su población envejece.⁷

Hay pruebas claras que demuestran que si la DMRE húmeda no se trata, el pronóstico visual de los pacientes es pobre y la progresión natural de la enfermedad es drástica. Los estudios han demostrado que 12 meses después del diagnóstico de DMRE húmeda, los pacientes no tratados pierden en promedio dos o tres líneas de visión.⁸ Un estudio reciente que consideró una variedad de factores, halló que la edad, fumar, el índice de masa corporal, el tamaño de las drusas, la presencia de DMRE avanzada en un ojo y polimorfismos nucleótidos únicos en cinco genes distintos, estuvieron todos asociados independientemente con la progresión de la enfermedad.⁹ Asimismo, se halló que la ingesta de suplementos de alta dosis de vitaminas C y E, beta caroteno y zinc disminuyen la velocidad del progreso de la DMRE en etapa tardía.¹⁰ Otro estudio determinó que las características particulares de las drusas son predictores adicionales de un alto riesgo de progresión.¹¹

La buena noticia es que la progresión natural de la DMRE húmeda no está gravada en piedra. Múltiples ensayos clínicos ya han demostrado

Definición del Estado de Manejo de la DMRE

El envejecimiento se considera el factor de riesgo más importante de DMRE. En las naciones desarrolladas, la DMRE es una de las causas principales de la ceguera irreversible entre los mayores de 50 años de edad y es la causa principal de ceguera en mayores de 65 años. Aunque no

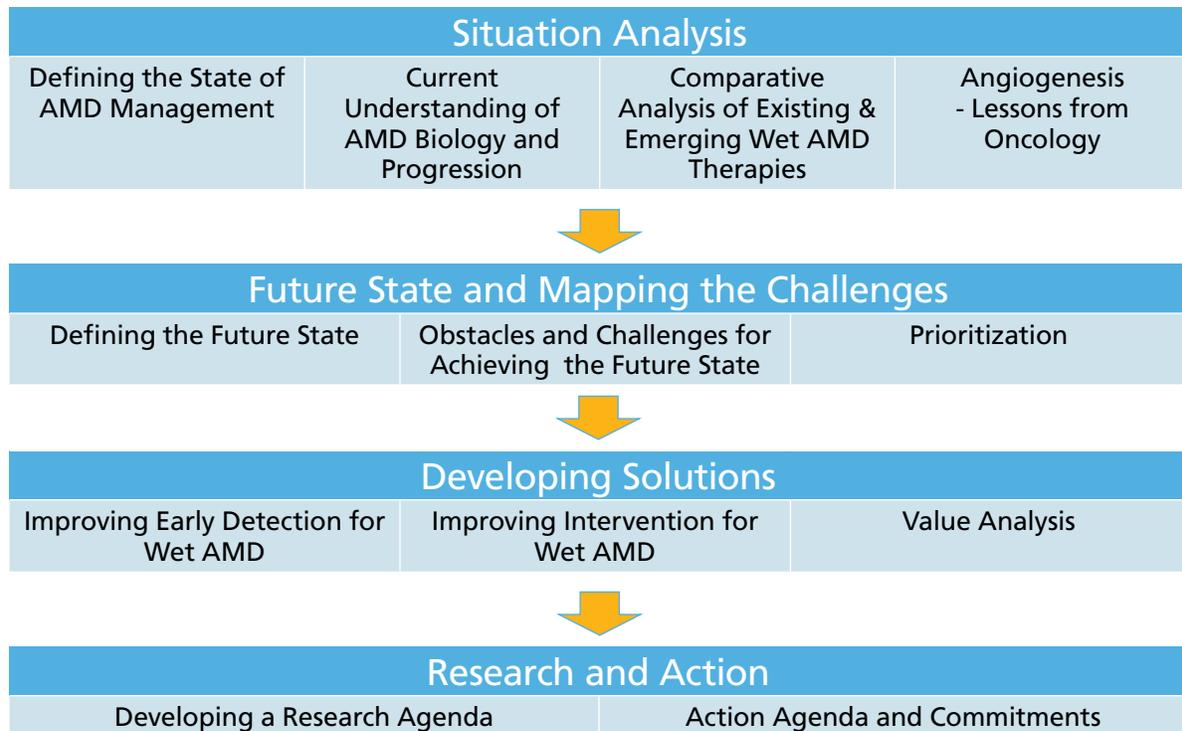


Figure 6. Schematic Flow Diagram - insert if you have one

que la terapia antiangiogénica dirigida a VEGF detiene el progreso de la enfermedad y, en algunos pacientes, puede revertir parcialmente la pérdida de la vista. En dos ensayos clínicos diferentes^{3,4} el paciente promedio que recibía inyecciones mensuales de ranibizumab experimentó un incremento rápido de agudeza visual; después de un año de terapia, el paciente promedio ganó casi dos líneas de visión y dicha ganancia fue estable a los 24 meses.

Otro ensayo clínico demostró que alrededor del 40 por ciento de los pacientes que reciben ranibizumab pueden mantener sus ganancias en agudeza visual con dosis menos frecuentes después de tres inyecciones iniciales.¹² La distinción entre los pacientes con inyecciones menos frecuentes que retienen sus ganancias y aquellos que no las mantienen se vuelve evidente a los 60 días aproximadamente después de la tercera inyección. Dada la naturaleza crónica de la DMRE, aún no está claro qué tan infrecuente puede ser la dosis o si hay algunos pacientes que incluso podrían discontinuar la terapia por completo en algún momento. Sin embargo, los resultados conjuntos de dos ensayos clínicos ya presentados públicamente han demostrado que las inyecciones del más reciente inhibidor de VEGF, VEGF Trap-Eye, pueden ser administradas cada dos meses, posterior a una aplicación mensual durante los tres primeros meses de tratamiento, con resultados comparables a los de las inyecciones mensuales de ranibizumab.^{13,14}

Aunque está claro que la terapia anti-VEGF puede tratar exitosamente e incluso revertir los síntomas de DMRE húmeda, existe una cantidad de preocupaciones que surgen de las opciones de terapia actuales. La DMRE húmeda es una enfermedad crónica que responde a la terapia de manera diferente en cada individuo, lo que resulta en una alta tasa de re-tratamiento y que, por lo tanto, representa una enorme carga tanto para los pacientes como para los especialistas en la retina. El alto costo de la terapia está generando retos económicos para muchos sistemas de salud nacionales, incluyendo los latinoamericanos, que ya están bajo presión. Además, aún se debe definir el régimen de tratamiento óptimo para subgrupos específicos de pacientes en ensayos clínicos y muchos pacientes no entienden que la DMRE es una enfermedad crónica que requiere cuidados médicos de por vida. Por último, las ganancias en la agudeza visual tienen un límite, y un pequeño subgrupo de pacientes con DMRE húmeda parece no responder funcional o anatómicamente a la terapia anti-VEGF actual. Es necesaria una administración individual de cuidados para los pacientes que no responden a dicha terapia.

Entendimiento Actual de la Biología y Progresión de la DMRE Húmeda

La DMRE no aparece súbitamente en los pacientes. En las etapas más tempranas de la enfermedad, los pacientes pueden no darse cuenta que su vista misma ha cambiado y pueden comentar o quejarse en vez sobre lentes que “ya no sirven”. Los optometristas, oftalmólogos generales y médicos de cuidados primarios deben estar atentos a estos sutiles comentarios que sugieren una etapa temprana de la enfermedad así como a su aparición clínica para asegurarse de que los pacientes reciban un tratamiento oportuno y efectivo.

Las investigaciones han establecido que la DMRE está relacionada con ciertos cambios que ocurren en el ojo que envejece. Las drusas, una mezcla compleja de diversas proteínas y lípidos resultantes del despojo de desechos celulares, son la característica típica de la DMRE seca y reflejan el microambiente de la retina. Los datos recopilados por un ensayo clínico multicéntrico con más de 3,600 participantes indican que la forma y tamaño de las drusas parecen estar correlacionados con las etapas de la DMRE seca, que pueden predecir la progresión a DMRE húmeda.¹⁰ Durante los cinco años del curso del estudio, sólo el 1% de los participantes con drusas “leves” en un ojo tuvieron un progreso a DMRE húmeda, mientras que el 6.3% de los que tenían drusas “intermedias” en un ojo y 26% de aquellos con drusas “intermedias” en ambos ojos desarrollaron DMRE húmeda. De los participantes con drusas “avanzadas” en un ojo, el 43% progresó a DMRE húmeda. Sin embargo, más allá de estas correlaciones no existe actualmente un consenso sobre la forma en que las drusas se relacionan con la neovascularización y el desarrollo de la DMRE húmeda.

Tampoco se sabe si la enfermedad se presenta o progresa de modo similar en distintos grupos de la población. Un meta-análisis de nueve ensayos con cuatro poblaciones asiáticas descubrió que la prevalencia específica por la edad de la DMRE tardía entre dichas poblaciones era comparable con las poblaciones caucásicas, pero que los signos tempranos de DMRE eran menos comunes entre los grupos asiáticos.¹⁵ Como lo observaron los autores del meta-análisis, estos hallazgos sugieren posibles diferencias étnicas en los fenotipos y subtipos de DMRE.

En efecto, a pesar de que la edad es el factor de riesgo primario asociado con la DMRE húmeda, no es el único. Otros factores de riesgo incluyen la genética, el sexo, fumar, la enfermedad cardiovascular, la dieta, la ametropía (error refractivo), la exposición al sol y los antecedentes de cirugía de cataratas.

La perspectiva actual de la patogénesis de la DMRE indica que es un trastorno progresivo que puede comenzar con la inflamación, tal vez en respuesta al estrés oxidante, que afecta la matriz extracelular en la región retinal.¹⁶ A medida que progresa la enfermedad, estos cambios en la matriz extracelular puede alterar el equilibrio de sustancias proangiogénicas y antiangiogénicas incluyendo el VEGF, que estimula el crecimiento de los vasos sanguíneos, y otras sustancias conocidas como factor de crecimiento derivado del epitelio pigmentario (PEDF) que lo inhiben. Las investigaciones también sugieren que la endostatina, otra proteína inhibidora involucrada en la regulación de la angiogénesis, puede presentar una disminución en la patología de DMRE húmeda.¹⁷

Es probable que haya otros procesos involucrados en el progreso de la DMRE. Varios estudios han demostrado que el sistema del complemento y los macrófagos involucrados en la inflamación promueven la neovascularización en la retina. Por ejemplo, en una serie de experimentos, los investigadores demostraron que afectar el reclutamiento de macrófagos en la retina permite la acumulación de varios factores del complemento, lo que a su vez induce la producción de VEGF en la retina.¹⁸

Si bien aún falta mucho camino que recorrer en nuestros conocimientos actuales sobre la DMRE húmeda, queda claro que la angiogénesis es un proceso clave en el desarrollo de la enfermedad. La combinación de terapias dirigidas a distintos aspectos de la biología de la neovascularización en DMRE húmeda, por lo tanto, puede conducir a un resultado clínico mejorado y más duradero en un futuro.

Análisis comparativo de las terapias para DMRE húmeda existentes y emergentes, enfocado a las terapias Anti-VEGF

A partir de marzo de 2012, tres medicamentos anti-VEGF han sido aprobados por las autoridades regulatorias para su uso en humanos. Pegaptanib fue el primero de estos tres medicamentos aprobados para su inyección intraocular para tratar la DMRE húmeda,¹⁹ pero su uso actual es raro ya que se ha demostrado la superioridad de ranibizumab en la práctica clínica en todo respecto.²⁰ VEGF Trap-Eye fue aprobado en los Estados Unidos en noviembre de 2011⁶ basado en la demostración en ensayos clínicos de que no era inferior a ranibizumab.^{12,13} Las solicitudes de autorización están pendientes en Colombia y otros países de América Latina. Los ensayos clínicos han demostrado que VEGF Trap-Eye es efectivo al ser administrado cada dos meses después de los tres tratamientos mensuales iniciales; mientras que ranibizumab sólo se ha estudiado en ensayos clínicos bajo un régimen de inyecciones mensuales. Asimismo, mientras que pegaptanib y ranibizumab están dirigidos a VEGF-A, el miembro clave de la familia VEGF de factores de crecimiento, VEGF Trap-Eye tiene un mecanismo de acción más amplio ya que se dirige a VEGF-A y otros dos factores de crecimiento relacionado: VEGF-B y PIGF (factor de crecimiento placentario).^{20a}

Aunque se han conducido múltiples ensayos clínicos con ranibizumab, sólo un ensayo clínico aleatorizado comparativo de ranibizumab con bevacizumab ha sido publicado, los Ensayos Trat de Comparaciones de Degeneración Macular Relacionada con la Edad (CATT).⁵ Todos los ensayos clínicos aleatorizados actuales están limitados en sus conclusiones y no se han conducido verdaderos estudios de seguimiento a largo plazo para cualquiera de los medicamentos aprobados en el marco del manejo de la enfermedad crónica (>5 años), lo que es importante porque la DMRE húmeda se considera una enfermedad crónica. Otra limitante de los ensayos conducidos hasta la fecha es que estos no reflejan ni comparan el espectro de los calendarios de dosificación que se usan en la actualidad. Los resultados del estudio fase III de VEGF Trap-Eye aún no han sido publicados en revistas médicas aunque ya forman parte del folleto que se incluye en el empaque de VEGF Trap-Eye.²¹

A partir de los datos clínicos presentados, es evidente que los tratamientos con ranibizumab, bevacizumab y VEGF Trap-Eye producen mejorías funcionales significativas en la visión medidos por cambios en la agudeza visual, pero con diferentes requerimientos de frecuencia de las inyecciones. A la fecha, VEGF Trap-Eye es el único medicamento cuya eficacia se ha demostrado

en ensayos clínicos con una administración cada dos meses en vez de mensual. Los datos producidos por el CATT indican que durante los primeros 12 meses y en la población tratada, las administraciones mensuales de ranibizumab y bevacizumab fueron comparables en términos de ganancias funcionales. Los datos del CATT de dos años aún no han sido publicados. Los datos de los ensayos clínicos demuestran que el tratamiento con inyecciones cada dos meses de VEGF Trap-Eye son equivalentes a inyecciones mensuales de ranibizumab en términos de ganancias funcionales. En términos de ganancias anatómicas, medidas por un cambio en el área total de la lesión, ranibizumab mensual y bevacizumab mensual parecen ser comparables en estabilizar el impacto anatómico de la DMRE húmeda. Los ensayos con VEGF Trap-Eye emplearon una medida distinta de cambio anatómico que no se puede comparar con el área total de la lesión; no obstante, por esa medida, se ha demostrado que el tratamiento con VEGF Trap-Eye reduce el tamaño de las lesiones anatómicas.

En resumen, los datos clínicos de un año publicados hasta ahora demuestran que ranibizumab, VEGF Trap-Eye y bevacizumab producen mejorías comparables en la agudeza visual y el crecimiento de la lesión y que el uso de estas terapias anti-VEGF producen los mejores resultados clínicos en el tratamiento de la DMRE húmeda. Al parecer, no hay preocupaciones graves a corto plazo sobre la seguridad intraocular con las terapias registradas (ranibizumab, VEGF Trap-Eye y pegaptanib), y el potencial general de eventos adversos sistémicos asociados parece aceptable a corto plazo. Hay menor certeza sobre la seguridad y las complicaciones que puedan surgir por el uso no aprobado de bevacizumab, que es dispensado para tratar el cáncer y es fraccionado por farmacias locales para inyectarlo en el ojo. Es evidente, no obstante, que es necesario conducir estudios a largo plazo para confirmar los hallazgos de eficacia y de seguridad y que es necesaria la investigación adicional para determinar si hay formas de evitar el sacrificio de buenos resultados por menos tratamientos usando estrategias alternativas de dosis. Actualmente, muchos especialistas en retina empiezan a prolongar el tiempo entre cada inyección una vez que la enfermedad se ha estabilizado en el paciente o que ha demostrado una mejoría. Asimismo, sería útil que los ensayos clínicos reflejaran con mayor precisión el "mundo real" de la práctica clínica.

Traducción de la Evidencia en Políticas de Salud Pública en América Latina

El desarrollo en años recientes de diversos tipos de tratamientos basados en la angiogénesis ha dado nuevas esperanzas a los pacientes con DMRE húmeda. Mas traducir las evidencias sobre dichos tratamientos en políticas de salud pública, en particular en América Latina, presenta varios retos.

Hay muchos retos que considerar durante la formación de una política pública: la calidad de la evidencia, su aplicabilidad a un caso particular y los compromisos entre los efectos deseados y no deseados. Quienes elaboran las políticas deben determinar si una política o programa particular es viable técnica, administrativa y económicamente, y si concuerda con los valores predominantes y el clima político del país o región donde se está considerando su implementación. Además, el proceso de elaboración de políticas debe ser sistemática y transparente; también se deben tomar en cuenta las aportaciones de todos los involucrados relevantes: profesionales de la salud, pagadores (privados y públicos), pacientes y la sociedad en general.²²

Esta valuación de la evidencia en cuanto a riesgos y beneficios se puede ver en las diversas políticas de Latinoamérica en relación con los tratamientos anti-VEGF para la DMRE húmeda. En Brasil, por ejemplo, muchos pagadores del sistema de salud privada han decidido que el riesgo de seguridad asociado con el uso no aprobado de bevacizumab para tratar la DMRE húmeda supera los beneficios del menor costo. Esta decisión fue tomada después de que se aprobara una ley que obliga a los pagadores privados a cubrir los tratamientos de DMRE húmeda a partir de enero de 2012, y los pagadores reconocieron los problemas de responsabilidad. Por ello, actualmente bevacizumab no es reembolsable en Brasil bajo los planes de seguros privados, así como tampoco es reembolsado por el sistema de salud pública, aunque los pacientes aún pueden recibir el tratamiento con este medicamento si lo pagan de su propio bolsillo. En otros países latinoamericanos bevacizumab sigue siendo el tratamiento principal para la DMRE húmeda, principalmente por su menor costo y por el requerimiento de que los pacientes deben pagar los tratamientos no disponibles o no cubiertos por su sistema de salud.

A Dónde Queremos Llegar

La terapia anti-VEGF está marcando indudablemente la diferencia en la vida de los pacientes con DMRE húmeda, incluso en Latinoamérica. Sin embargo, aún se puede mejorar en cuanto al modo en que los pacientes son ingresados al sistema de tratamiento y el modo en que son tratados una vez que se ha diagnosticado su condición. El sistema de salud en sí, en particular los especialistas en retina que de pronto se vieron facultados pero abrumados con la llegada de los primeros tratamientos efectivos para la DMRE húmeda, no fue diseñado para proporcionar el cuidado óptimo a la oleada de pacientes que inundaron las clínicas con la llegada de la terapia anti-VEGF.

Para entablar la discusión sobre cómo mejorar el tratamiento y los resultados para la DMRE húmeda en América Latina, los participantes de la cumbre revisaron los hallazgos de una encuesta informal que habían completado antes de llegar a la cumbre. La encuesta incluía preguntas sobre el estado actual de los tratamientos para la DMRE así como de sus resultados en los países de los participantes. También pedía a los participantes que identificaran las barreras principales en sus países que obstaculizan los esfuerzos por mejorar dichos tratamientos y resultados. Los hallazgos de la encuesta fueron un ejercicio de “calentamiento” útil para la conversación que prosiguió.

El Estado Futuro Deseado del Tratamiento de DMRE en América Latina

Después de presentar los hallazgos de la encuesta, los participantes discutieron la primera pregunta clave de la cumbre: en su opinión, como practicantes líderes en este campo que tratan o interactúan con pacientes con DMRE todos los días, ¿cuál sería el estado futuro deseado de un sistema centrado en los pacientes en América Latina que brindaría los mejores resultados a los pacientes con DMRE húmeda?

Los participantes acordaron que uno de los elementos centrales de este estado futuro ideal sería un tratamiento de duración más larga, tal vez de administración oral o en forma de gotas para los ojos en vez de inyecciones. Un tratamiento así reduciría la carga que representan para pacientes y cuidadores las visitas mensuales a los especialistas

en retina, además de disminuir el costo de la terapia tanto para el paciente como para el sistema de salud. Dicha terapia también reduciría de gran manera la carga para el número limitado de especialistas en retina latinoamericanos que intentan satisfacer la demanda de tratamiento y monitoreo de una cantidad creciente de pacientes con DMRE húmeda.

Sin embargo, no todos los participantes de la cumbre quedaron convencidos de que una terapia menos invasiva, aunque deseable, conduciría a un mejor cumplimiento general con el tratamiento. Se recalcó que el cumplimiento de los pacientes con los tratamientos tópicos no siempre es estricto, como lo ilustra la dificultad que encuentran los profesionales de la salud al tratar que los pacientes con glaucoma se adhieran a su terapia de gotas para los ojos en casa.

Pero los participantes sí acordaron en que en el estado futuro deseado de un sistema de tratamiento de DMRE centrado en el paciente, los sistemas de salud reconocerían el valor de estos tratamientos para la sociedad y ofrecerían el acceso total a tratamientos reembolsables. El alto costo de los tratamientos actuales se mencionó en repetidas ocasiones durante la cumbre como la barrera principal ante el tratamiento oportuno y efectivo de la DMRE húmeda en Latinoamérica. Otro tema de discusión fue la carga económica y emocional que implica para pacientes y cuidadores el tratar de maniobrar con el sistema actual para lograr que no sólo se apruebe el tratamiento sino que se les reembolse éste.

Otra característica del estado futuro deseado en la que acordaron los participantes fue una mayor conciencia sobre la DMRE del público general y de los miembros de la comunidad médica no especialista en retina. Si estos dos grupos tuvieran un mayor conocimiento sobre la DMRE, un mayor número de personas se realizaría pruebas al primer indicio de pérdida de la vista y por lo tanto más pacientes serían referidos a los especialistas para recibir terapia en la mejor etapa para tratar la DMRE. Algunos pacientes han dicho que se esperaron para ver al médico porque creían que necesitaban lentes nuevos; no se habían dado cuenta de que lo experimentaban era un problema grave de la vista y que su ventana de oportunidad para recibir un tratamiento y salvar su vista era muy pequeña. Demasiadas personas pierden la vista en un ojo antes de comprender las devastadoras consecuencias

plenas de no buscar el tratamiento temprano en el curso de la enfermedad.

Un mejor entendimiento de la enfermedad también mejoraría el cumplimiento con el tratamiento. Si tanto pacientes como cuidadores supieran cómo funciona la enfermedad, tal vez serían más proactivos y buscarían el acceso a cuidados regulares. Asimismo, un público con mayor conocimiento también inspiraría a los legisladores a que eliminaran algunas de las barreras burocráticas y de costos actuales para recibir un tratamiento oportuno y efectivo. Al incrementar la conciencia del valor de la vista en adultos mayores, los legisladores entenderían cómo se vincula la vista con la economía de sus países. Con la creciente población de edad avanzada, la vista desempeña un papel clave en la reducción de costos asociados con el envejecimiento. Por ejemplo, la mala vista puede conducir a caídas y accidentes que requieren costosas estadías en el hospital; esto a su vez puede reducir la independencia de las personas mayores, convirtiéndolas en una carga económica para la sociedad de manera anticipada.

Tomando en cuenta los altos costos de los cuidados en asilos y la necesidad de que la población que envejece siga siendo una parte contribuyente activa de la sociedad, los costos del tratamiento no parecen ser tan trascendental. Dada su importancia para la economía global, la ceguera evitable es un punto clave en el orden del día de las juntas de enfermedades no comunicables de la Asociación Mundial de la Salud. Para ayudar a mejorar la situación en América Latina, se sugirió que los países de América Latina iniciaran una campaña pública de concientización de la DMRE similares a aquellas que han sido exitosas en la región para la concientización sobre la necesidad de las pruebas y la detección temprana del cáncer de mama.

Un participante señaló que Colombia tiene un Día Nacional de la Visión, en el que se anima a las personas a probar su propia vista; este programa ha incrementado drásticamente el número de personas que visitan al médico para realizarse un examen de la vista. Colombia también está haciendo uso de las redes sociales para llegar al público joven y alentarlos a hablar con sus padres y abuelos sobre la DMRE. Además, la Asociación Colombiana de Retina y Vítreo cuenta con un programa de capacitación para médicos de cuidados primarios y optometristas y ha trabajado con la industria farmacéutica para educar a cardiólogos y gerontólogos sobre la DMRE.

Un componente esencial de toda campaña de concientización pública, acordaron los participantes, es un esfuerzo concentrado para explicar a los pacientes, sus familias y al público general que la DMRE es una enfermedad crónica que, al igual que la enfermedad cardíaca y la diabetes, requiere vigilancia y cuidados médicos continuos. Los pacientes también deben aprender sobre la progresión natural de la enfermedad para entender lo indispensable que es recibir los tratamientos de manera oportuna y lo que pueden esperar realmente de dichos tratamientos. Es de particular importancia que los pacientes entiendan que es improbable que las inyecciones restauren por completo la vista que ya han perdido.

Otro elemento del estado futuro deseado sería un acceso más oportuno al tratamiento. Una vez diagnosticada la DMRE, la ventana para tratar la enfermedad exitosamente es relativamente pequeña. Cualquier retraso, incluso debido a las políticas de salud y a las barreras para el reembolso, puede marcar la diferencia entre mantener la vista o quedar ciego. Los participantes de la cumbre también acordaron que el tratamiento debería incluir rehabilitación visual para que la calidad de vida de cada paciente sea lo más alta posible después del diagnóstico; esta rehabilitación incluye el acceso a herramientas para incrementar la visión.

Para mejorar el acceso al tratamiento, también son necesarias tecnologías de diagnóstico de DMRE menos costosas y más disponibles; estas tecnologías no sólo ayudarían a diagnosticar la DMRE, sino que también ayudarían a predecir el curso de la enfermedad de modo que se reduciría la carga para los especialistas en retina de examinar y monitorear a los pacientes. Mientras que la SD-OCT es una tecnología altamente precisa y efectiva, requiere equipo costoso y una extensa capacitación que excluye su uso generalizado por parte de oftalmólogos generales y médicos de cuidados primarios.

Un mejor entendimiento de la etiología compleja de la DMRE, en particular de la DMRE húmeda, se identificó como una característica adicional del estado futuro deseado del cuidado centrado en pacientes con DMRE. Hoy en día es poco lo que se conoce sobre la secuencia subyacente de eventos moleculares que conducen a la deposición de drusas y el inicio de la angiogénesis anormal en la retina. Y aunque está claro que la genética juega un papel principal en determinar la susceptibilidad de la enfermedad y que ciertas poblaciones tienen mayores probabilidades de desarrollar la DMRE que otras, el papel que desempeñan los genes

específicos en la patología de la enfermedad aún no ha sido descubierto. Asimismo, poco se sabe actualmente sobre por qué hay tantos pacientes con DMRE húmeda que no responden al tratamiento anti-VEGF. En un estado futuro deseado, los participantes de la cumbre acordaron, no sólo los profesionales de la salud entenderían por qué algunos pacientes no presentan respuestas, sino que también tendrían tratamientos alternativos efectivos para esos pacientes.

Finalmente, los participantes de la cumbre manifestaron que el estado futuro deseado incluiría estudios epidemiológicos sobre la DMRE en Latinoamérica. Estos estudios aún no han sido realizados, por lo que se conoce o entiende poco sobre la incidencia, prevalencia o progresión de la enfermedad en esta parte del mundo. Lo que sí se sabe, no obstante, es que la población anciana de Latinoamérica está creciendo rápidamente. Por ejemplo, la Organización de Naciones Unidas proyecta que el porcentaje de adultos de 65 años y mayores en Latinoamérica se triplicará para mediados del siglo, de 6.3 por ciento en 2005 a 18.5 por ciento en 2050.²³ Ya que la DMRE es básicamente una enfermedad del ojo que envejece, estas estadísticas sugieren que la DMRE necesitará una cantidad creciente de los recursos médicos latinoamericanos. Esto también recalca la urgencia de desarrollar sistemas de salud que estén equipados para manejar un gran número de personas que necesitarán el tratamiento de la DMRE en los años venideros.

En resumen, el estado futuro ideal de un sistema de tratamiento de la DMRE centrado en el paciente en América Latina tendría:

- Tratamientos más duraderos y menos invasivos a un menor costo o sin costo alguno para los pacientes;
- Un público educado sobre todos los aspectos del diagnóstico y tratamiento de la DMRE;
- Legisladores con un entendimiento del impacto que tiene la vista en las economías de sus países;
- Herramientas de diagnóstico oportuno, de tecnología de punta y mucho más accesibles así como personal clínico diagnóstico con mejor capacitación;
- Un mejor entendimiento científico de la DMRE, incluyendo sus causas genéticas y biológicas;
- Conocimiento epidemiológico de la incidencia, prevalencia y progresión de la DMRE en América Latina.
- Un sistema de salud que ofrezca acceso total a tratamientos reembolsables con limitadas barreras a dicho acceso.

Barreras Existentes

Una vez definido el estado futuro deseado en Latinoamérica, el moderador pidió a los participantes que enlistaran las barreras que interfieren en el modo en que la región puede alcanzarlo. Las barreras principales identificadas fueron las siguientes:

Barreras Asociadas con el Diagnóstico Temprano y el Tratamiento

- Conocimiento incompleto de la patología y causas subyacentes de la enfermedad
- Ausencia de datos epidemiológicos específicos sobre la enfermedad para Latinoamérica
- Ausencia de datos sobre efectividad para el examen diagnóstico
- Ausencia de lineamientos claros sobre cuándo se debe referir al paciente al especialista en retina
- Ausencia de lineamientos de seguimiento universal para el tratamiento
- Ausencia de prioridad para el tratamiento de la DMRE cuando existen condiciones comórbidas
- Ausencia de opciones de tratamiento para la DMRE seca
- Malos indicadores de la prognosis
- Todas las terapias actuales son de corta acción y por ello requieren inyecciones repetidas

Barreras Asociadas con los Pacientes

- Sistemas burocráticos de seguros sanitarios que limitan y en ocasiones bloquean el acceso a los tratamientos aprobados de la DMRE
- Sistemas de reembolso complicados que generalmente retrasan el tratamiento
- Falta de concientización sobre la DMRE en el público general y los médicos no especialistas en retina
- Mal cumplimiento del paciente, dificultado porque los pacientes no quieren ser una carga para sus familias a causa del costo del tratamiento y las dificultades de conseguir transporte para ir a las citas de tratamiento
- Mal entendimiento de los pacientes sobre qué esperar del tratamiento
- Mal entendimiento de los cuidadores sobre cómo ayudar a sus familiares
- Ausencia de organizaciones en cada país que aboguen por los derechos de los pacientes

Barreras Asociadas con el Sistema de Salud

- Falta de entendimiento entre los legisladores sobre el impacto económico que implica la pérdida de la visión en los adultos mayores
- El hecho que los aseguradores no consideren la DMRE húmeda una enfermedad prioritaria
- El alto costo que representan para los sistemas de salud los equipos de detección y los tratamientos anti-VEGF
- Capacitación insuficiente sobre la DMRE para optometristas, oftalmólogos generales, médicos de cuidados primarios, gerontólogos y demás "guardianes" médicos
- Mala dispersión geográfica de los centros de atención a la retina
- Acceso limitado a los especialistas en rehabilitación de la visión
- Falta de comunicación entre los médicos tratantes de pacientes con condiciones comórbidas como diabetes y enfermedad cardíaca
- Decisiones reguladoras que limitan las opciones de tratamiento en algunos países
- Falta de transparencia de las agencias gubernamentales, empresas farmacéuticas, médicos y demás sobre las decisiones relativas al diagnóstico y tratamiento de la DMRE húmeda

Desarrollo de Soluciones en América Latina

Una vez definidas las barreras principales, los participantes de la cumbre entablaron una discusión sobre sus hallazgos; hablaron sobre las formas posibles de superar estas barreras con mejoras a las prácticas actuales en cuanto a la conciencia, detección temprana y tratamiento de la DMRE húmeda. Luego, discutieron cómo definir el éxito en relación con los resultados del tratamiento y el tipo de investigación que se debe conducir para ayudar a obtener resultados de valor para todas las partes involucradas.

Mejora de la Concientización y la Detección Temprana

Una gran barrera frente a la mejoría de la detección temprana de la DMRE húmeda en América Latina es la falta de conciencia sobre la enfermedad por parte de pacientes y médicos distintos a los especialistas en retina. Llevar a los pacientes a la clínica para recibir el tratamiento a la primera indicación de DMRE húmeda y mantenerlos en tratamiento evitará que muchos pacientes pierdan la vista.

Algunos esfuerzos para mejorar la conciencia pública sobre la DMRE ya están en vías en América Latina. Uno de los objetivos del Día de la Visión en Colombia es llevar a los pacientes al sistema de salud en etapas tempranas, designando la DMRE como “condición prioritaria”. Para los médicos miembros de la Sociedad Colombiana de Oftalmología es importante dar tantas entrevistas como sean posibles a los medios de comunicación. En Brasil, Retina Brasil y la Alianza Internacional de DMRE diseminan la información al público sobre esta enfermedad; estas organizaciones promueven una “Semana de Concientización sobre DMRE” cada septiembre. Otras organizaciones sin fines de lucro de países específicos llevan a cabo campañas similares, pero fue de común acuerdo entre los participantes de la cumbre que un esfuerzo más grande y cohesivo, tal vez simultáneo en toda la región, tendría un impacto más profundo en la concientización pública. Los participantes discutieron si una campaña de este tipo debería seguir el modelo de otros esfuerzos exitosos de educación pública sobre el SIDA y el cáncer de mama. También discutieron la importancia de involucrar a todos los participantes en estos esfuerzos, incluyendo a médicos, pacientes, legisladores, la industria farmacéutica y los medios de comunicación.

Igualmente se acordó que los estudios epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de la DMRE entre las poblaciones latinoamericanas incrementarían de gran manera la efectividad de cualquier campaña de concientización pública sobre la enfermedad. Los datos de este tipo de estudios se podría usar para resaltar el crecimiento proyectado de la población latinoamericana que envejece y la necesidad explosiva que generará este crecimiento de un incremento y mejoría de servicios relativos a la DMRE; esto tal vez sería de especial importancia para quienes elaboran las políticas. Este tipo de datos también se podrían usar para señalar la efectividad en costos a largo plazo de la detección temprana y tratamiento.

Mejorar la detección temprana de la DMRE húmeda también requiere educar sobre los signos y síntomas más tempranos de la enfermedad a los optometristas y médicos no especialistas en retina, en particular a los médicos internistas, geriatras, cardiólogos y otros profesionales médicos que atienden a grandes poblaciones de pacientes mayores. Estos profesionales médicos también deben recibir capacitación para saber cuándo referir a los pacientes que se sospeche padezcan DMRE a un especialista en retina — y los aseguradores deben alentar estas referencias al especialista, ya que los retrasos en la atención son una de las causas principales de la pérdida innecesaria de la vista entre los pacientes de DMRE. Los participantes de la cumbre recalcaron que en este momento, en América Latina no hay suficientes profesionales de la salud bien capacitados para lidiar con la demanda de exámenes para detectar la DMRE, especialmente en las zonas rurales.

Para satisfacer la demanda del número creciente de latinoamericanos que requerirán estos exámenes de detección de DMRE en años venideros, también se necesitarán más y mejores equipos para el diagnóstico. Sin embargo, el costo del equipo debe disminuir para que se distribuya de manera más extensa. Mientras tanto, la expansión del uso de tecnologías de telemedicina (el uso de medios de comunicación electrónicos para intercambiar información médica entre sitios) pueden ayudar a satisfacer la demanda de exámenes de DMRE. Un participante de la cumbre hizo la observación de que la comunidad médica chilena usa la telemedicina para asistir en el diagnóstico de la diabetes; así, se podría intentar algo similar con la DMRE húmeda.

Un último tema subyacente que los participantes de la cumbre consideran como barrera frente a la detección temprana fue la falta de definiciones claras para la DMRE húmeda temprana. Cada país usa una terminología y criterios de diagnóstico distintos en sus lineamientos; por ejemplo, la Sociedad Colombiana de Oftalmología ha publicado sus propios lineamientos, mientras que los médicos de Costa Rica usan los patrones de práctica preferidos de la *American Academy of Ophthalmology*. No obstante, los participantes acordaron que aún no está clara la verdadera extensión del uso de los lineamientos existentes para el diagnóstico y tratamiento de la DMRE en sus países. También acordaron que un conjunto de lineamientos para toda la región, de amplia distribución y aplicación, sería un proyecto importante para las sociedades médicas de Latinoamérica.

Mejora del Acceso a la Intervención Efectiva

El diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo de la DMRE húmeda, en particular dentro del primer año de la enfermedad, son esenciales para mejorar los resultados visuales para los pacientes.²⁴ La mayoría de los pacientes latinoamericanos con DMRE húmeda, no obstante, no están recibiendo el cuidado médico óptimo necesario para mantener la visión y prevenir la pérdida progresiva de la vista. En esto actúa una serie de factores.

Para empezar, la mayoría de los latinoamericanos (hasta el 95 por ciento en algunos países) reciben cuidados de salud a través de programas gubernamentales o programas de seguro social que ofrecen sus empleadores. Estos programas pueden no ofrecer acceso a tratamientos para la DMRE húmeda o, si lo ofrecen, el acceso a ese tratamiento se convierte en una pesadilla burocrática. En Brasil, por ejemplo, pueden pasar dos o tres meses antes de que se pueda entablar el proceso legal necesario contra el estado para recibir el tratamiento anti-VEGF posterior al diagnóstico. Muchos pacientes, en particular aquellos que no cuentan con un medio de transporte y / o con fácil acceso al transporte público, desisten de tratar de obtener el tratamiento anti-VEGF tras el diagnóstico a causa de estos obstáculos burocráticos. Para otros, el proceso es tan tardado que el tratamiento llega demasiado tarde para salvar su vista.

Lograr obtener acceso al tratamiento anti-VEGF para DMRE húmeda también es difícil para muchos pacientes latinoamericanos con seguro médico privado. Una participante colombiana de la cumbre quien aboga a favor de los pacientes habló emotivamente sobre su lucha personal para obtener acceso a los tratamientos anti-VEGF oportunos para su esposo cuando fuera diagnosticado con DMRE húmedo, y para recibir el reembolso. Ella fue referida de una agencia a otra intentando completar todas las formas burocráticas tan complicadas y redundantes que su aseguradora solicitaba para la autorización del pago del tratamiento, e incluso le pidieron la licencia de matrimonio como identificación. Este esfuerzo le tomó meses. Con el miedo de que se cerrara la ventana de oportunidad para que el tratamiento tuviera éxito, la pareja optó por pagar los primeros dos meses de tratamiento de su propio bolsillo, a un costo aproximado de USD\$2,000 cada uno. Pocos latinoamericanos puede navegar este sistema, no sólo por las múltiples barreras burocráticas sino porque pocos pueden cubrir los altos costos del sistema privado sin recibir un reembolso.

Los aseguradores privados igual que los públicos colocan aún más barreras cuyo efecto es impedir los resultados exitosos del tratamiento anti-VEGF para la DMRE húmeda. Por ejemplo, aunque la DMRE húmeda suele requerir de 5 a 12 inyecciones anti-VEGF al año, dependiendo de la tasa de respuesta del paciente y del tratamiento con el medicamento elegido, los aseguradores suelen cubrir únicamente un número limitado de tratamientos, a veces sólo uno o dos. Los pacientes deben pagar los tratamientos subsiguientes de su propio bolsillo, un gasto prohibitivo para la mayoría de latinoamericanos ancianos y sus familias. Incluso en las raras ocasiones en que los aseguradores cubren todos los tratamientos, los coaseguros suelen ser muy altos.

Debido a que comúnmente los pacientes latinoamericanos deben cubrir la carga económica de las terapias anti-VEGF, muchos de ellos eligen el tratamiento con bevacizumab cuyo uso no está indicado para las enfermedades oculares aunque se usa de manera no aprobada para la DMRE húmeda, principalmente porque su costo es mucho menor. Aunque los hallazgos iniciales de un ensayo clínico comparativo de bevacizumab vs. ranibizumab sugiere que ambos medicamentos son efectivos en la preservación y mejoría de la agudeza visual, al menos durante el primer año de tratamiento,⁵ han surgido preocupaciones sobre la seguridad de bevacizumab, el cual no está disponible del fabricante en una dosis o fórmula

estándar adecuada para el tratamiento de DMRE húmeda y, por lo tanto, los farmacéuticos deben fraccionarlo en dosis más pequeñas; este proceso puede introducir el riesgo de contaminación bacteriana. El fraccionamiento y la manipulación incorrecta del medicamento son una preocupación especial en América Latina, y Colombia ha emitido una advertencia sobre el uso de bevacizumab en los ojos.^{5a}

Tras sopesar estas preocupaciones de seguridad, muchas organizaciones brasileñas privadas de salud y compañías aseguradoras decidieron que ranibizumab sería el único agente anti-VEGF reembolsado en el país a partir del 1 de enero de 2012. Los pacientes aún pueden pedir bevacizumab, pero ni las organizaciones privadas de salud ni las compañías aseguradoras reembolsarán su costo. En Colombia, se prohibió el uso de bevacizumab tras la aprobación de ranibizumab. Sin embargo, recientemente, el gobierno colombiano recortó el monto del reembolso que reciben los proveedores de salud por ranibizumab en un 30%, lo que ha llevado a algunos aseguradores a ofrecer cobertura únicamente de bevacizumab. En los países latinoamericanos donde hay poco acceso o poca cobertura del medicamento anti-VEGF, el porcentaje de pacientes que usan bevacizumab es bastante alto: 80% en Argentina, por ejemplo, y 90% en Perú, de acuerdo con las estimaciones de los especialistas en retina de la cumbre.

Un tema que se repitió durante la cumbre fue cómo reducir el costo de las terapias anti-VEGF, pero se acordó que era necesario sostener discusiones posteriores para identificar soluciones viables. Los puntos de partida sugeridos incluyeron la posibilidad de que las agencias sanitarias de Latinoamérica intentaran negociar y adquirir agentes anti-VEGF aprobados a granel y, así, a menor precio. Sin embargo, ya que los sistemas de compra difieren entre los países, esta propuesta requeriría un alto nivel de coordinación entre las agencias gubernamentales. De manera alternativa, ya que la visión es esencial para que los adultos mayores mantengan su independencia, los gobiernos podrían dar subsidios para ayudar a cubrir los costos del tratamiento. Otras sugerencias promovían un enfoque más innovador, como asociaciones público-privadas en las que los gobiernos, las organizaciones de pacientes y los fabricantes farmacéuticos trabajaran juntos para desarrollar una nueva solución; pero se acordó que aún queda mucho por discutir para identificar las soluciones innovadoras para lidiar con el costo de los tratamientos.

También se remarcó que el agente anti-VEGF más reciente, VEGF Trap-Eye, puede ser menos costoso que ranibizumab. Las inyecciones individuales de VEGF Trap-Eye tienen un costo actual en los Estados Unidos que es alrededor de USD\$100 menor que el de ranibizumab, y los datos de ensayos clínicos con VEGF Trap-Eye sugieren que, posterior a una aplicación mensual durante los tres primeros meses de tratamiento, su administración puede ser cada dos meses en vez de mensual, lo que a su vez puede disminuir la carga para el paciente y para el especialista en retina gracias a que se requerirían menos visitas clínicas. Actualmente, VEGF Trap-Eye no está autorizado en ningún país de Latinoamérica, pero se espera que reciba su aprobación pronto.

Otro factor que impide el tratamiento oportuno y agresivo de la DMRE húmeda en América Latina es el mal cumplimiento de los pacientes. Mientras que parte de esta falla se puede explicar por las barreras de accesibilidad y costo, la falta de entendimiento por parte de los pacientes sobre la patología y progreso de la DMRE húmeda juega un papel importante. Es común que los pacientes no sepan o no entiendan cómo funcionan los tratamientos anti-VEGF o por qué es tan crucial que se adhieran al programa de tratamiento para tener resultados exitosos. Al no ver una mejoría inmediata después del tratamiento inicial, muchos pacientes no regresan para recibir la segunda dosis. (Los participantes de la cumbre observaron, no obstante, que los pacientes que han perdido la vista en un ojo a causa de la enfermedad son casi siempre quienes cumplen totalmente con el tratamiento para el segundo ojo). Asimismo, los médicos no especialistas en retina a veces describen incorrectamente a los pacientes lo que deben hacer en relación con el tratamiento y qué deben esperar de él. Los participantes acordaron que una solución al problema del cumplimiento sería contar con lineamientos estandarizados de la práctica clínica, incluyendo un grupo de lineamientos dirigidos específicamente a los pacientes y sus familias. Estos lineamientos describirían los pasos exactos involucrados en el tratamiento de la DMRE húmeda.

Los participantes de la cumbre también conversaron sobre lo que se sabe de la prevención de la DMRE, ya que la prevención sería la mejor intervención de todas. Se han iniciado estudios relativos a la prevención para determinar cómo se puede mitigar la enfermedad, pero los resultados no han sido alentadores. Entre los factores de riesgo modificables, fumar ha sido asociado de manera más consistente con la DMRE. Un estudio reciente reportó que los fumadores actuales tenían un

riesgo cuatro veces mayor que el de sus pares que nunca han fumado de desarrollar DMRE tardía mas no temprana.²⁵ Otras investigaciones han sugerido que una dieta rica en antioxidantes, en particular en carotenoides, luteína y zeaxantina (encontrados en frutas y verduras de color verde, amarillo y anaranjado) también puede reducir la incidencia de la DMRE tardía pero no temprana.²⁶ Tal vez los datos más prometedores sean aquellos de un ensayo clínico aleatorizado de 10 años cuyos hallazgos muestran una reducción significativa en el riesgo de desarrollar DMRE avanzada entre las personas de alto riesgo que toman suplementos con varias vitaminas, antioxidantes y zinc.¹⁰ ("Alto riesgo" se definió en el estudio como aquel que tiene DMRE intermedia en uno o ambos ojos o DMRE avanzada en un ojo). Pero la seguridad de ingerir estos suplementos en altas dosis, en especial durante periodos prolongados de tiempo, no es clara. Asimismo, las vitaminas en altas dosis no siempre están disponibles sin receta en América Latina; su venta sin receta está prohibida en Argentina y Brasil, por ejemplo, y apenas recientemente se logró su venta sin receta en Colombia.

Análisis de Valor: Definición de Resultados Exitosos

Tras discutir las posibles soluciones para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la DMRE húmeda, los participantes de la cumbre cambiaron su enfoque hacia cómo definir el éxito en términos de resultados de dichos esfuerzos. ¿Cuáles son los resultados deseados centrados en el paciente del tratamiento para la DMRE húmeda? Y, ¿hay acciones que se puedan tomar a nivel nacional o del pagador para mejorar el valor del tratamiento de DMRE húmeda

El moderador explicó que los distintos involucrados en el tratamiento de la DMRE húmeda (pacientes, médicos, pagadores y la sociedad general) pueden dar un valor mayor o menor a los diferentes resultados, lo que condujo a una discusión sobre qué se emplea actualmente como criterio de valoración primario de la efectividad de un tratamiento anti-VEGF: la mejoría en la agudeza visual, que se mide con la conocida tabla visual con sus 11 líneas de letras mayúsculas ("optotipos").

Pero, como notaron varios participantes, la agudeza visual puede no reflejar la verdadera visión de los pacientes. Los pacientes que están recibiendo tratamiento para la DMRE húmeda valoran criterios funcionales que se refieren más a la "vida real", como la capacidad de leer, coser, marcar el teléfono o ver las caras de sus nietos; a ellos no les interesa necesariamente cuántas letras más pueden o no leer en una gráfica. Los ensayos clínicos sobre DMRE han incluido ocasionalmente mediciones de calidad de vida,¹⁰ pero estos hallazgos no han sido traducidos a criterios de valoración útiles para la medición del éxito de los tratamientos.

La SD-OCT, que produce imágenes seccionadas de alta resolución de la retina, también se usa para medir la efectividad de los medicamentos anti-VEGF. Más recientemente se ha añadido a los ensayos clínicos como criterio de valoración secundario. La SD-OCT puede identificar un derrame de fluido de los vasos sanguíneos.

La seguridad también se discutió como un valor a considerar al comparar varios tratamientos para la DMRE húmeda y sus resultados. ¿En qué momento pesan más los riesgos del tratamiento que los beneficios? Los efectos secundarios principales asociados con los medicamentos anti-VEGF incluyen hemorragia conjuntival, desprendimiento de la retina, dolor ocular, flotadores y mayor presión ocular. Otra preocupación es la oftalmitis bacteriana, en especial con el uso de bevacizumab debido a la preparación de este medicamento. Estos eventos adversos potenciales señalan la necesidad de 1) más investigación sobre los efectos sistémicos a largo plazo de estos medicamentos y 2) mejores lineamientos sobre el uso de la investigación disponible a la fecha para determinar un análisis individualizado de riesgo-beneficio para el tratamiento de pacientes diagnosticados con DMRE húmeda.

También son necesarios los análisis de efectividad de costos. ¿Cuánto vale un ojo para las personas y para la sociedad? Los participantes de la cumbre indicaron que algunos pacientes deciden que el costo del tratamiento para DMRE es demasiado alto para justificar salvar ambos ojos y luego optan recibir el tratamiento en un solo ojo. Pero este es realmente un caso selecto de "todo o nada", porque si esos pacientes tuvieran acceso total al cuidado médico a un costo asequible, no necesitarían tomar esta decisión.

Establecimiento de una Agenda de Investigación

Un tema constante que resonó durante la cumbre fue la necesidad de más investigación y, como punto final de la agenda de la cumbre, los participantes crearon un alista de prioridades de investigación en las áreas del entendimiento básico de la enfermedad, ciencia traslativa y entrega de servicios de salud. Esta discusión terminó con las brechas de conocimiento actuales, particularmente por su relación con la mejoría de resultados para los latinoamericanos con DMRE húmeda.

A nivel global, la meta final de cualquier agenda de investigación de DMRE debe ser el desarrollo de una cura para la enfermedad así como las formas de lograr una prevención primaria. Sin embargo, dado que la DMRE es una enfermedad crónica del envejecimiento, es esencial contar con terapias nuevas y mejores. Un mejor entendimiento de cómo se relacionan los cambios patológicos a los cambios funcionales aún queda por esclarecer. Mientras que la SD-OCT revela cambios estructurales, aún queda más por entender. Alcanzar esta meta necesitará un entendimiento detallado de la patología de la enfermedad. Dado que el 50% al 70% de la patogénesis de la DMRE puede ser impulsada por factores genéticos en algunas poblaciones,^{27,28} es necesaria una gran inversión en los esfuerzos para correlacionar el genotipo y el fenotipo para llegar a las raíces de la DMRE y para identificar los subtipos de la enfermedad con base en la genética. El entendimiento de la biología molecular de la enfermedad también debe conducir al desarrollo de uno mejores modelos animales para la enfermedad y tal vez a la identificación de biomarcadores intraoculares o circulantes de DMRE.

Las preguntas críticas sin respuesta se refieren a la progresión de la enfermedad, en particular a la transición de DMRE seca a DMRE húmeda. El entendimiento de los eventos moleculares y genéticos involucrados en la progresión de la enfermedad no sólo proporcionaría nuevas metas y rutas para los medicamentos para prevenir y en un futuro curar la DMRE, también marcadores moleculares adicionales a las mediciones de agudeza visual para juzgar la efectividad de la terapia con medicamento. Es probable que este tipo de investigación discierna el papel de los factores de crecimiento distintos a VEGF en la neovascularización, como PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), PlGF (factor de crecimiento placentario) y FGFs (factores de crecimiento de fibroblastos), y que identifique las rutas moleculares que desencadenan la angiogénesis aberrante.

De manera similar a otros campos de la terapia dirigida, la investigación de datos discrepantes de la enfermedad también sería productiva. Es importante entender por qué algunas personas responden bien a la terapia anti-VEGF mientras que otras sólo responden poco o no responden en absoluto. Una pregunta aún más fundamental es por qué algunas personas a medida que envejecen nunca desarrollan drusas u otros cambios en la retina. También puede ser productivo entender cómo se conectan los cambios en la retina asociados con la edad con los cambios en otras partes del cuerpo. Además, es necesario conocer más sobre el papel de las condiciones comórbidas en la progresión de la DMRE y en la respuesta del paciente al tratamiento. Estas condiciones comórbidas incluyen presión arterial alta, colesterol alto, arterioesclerosis, artritis, enfermedad cardíaca coronaria, cataratas y glaucoma.²⁹

En el campo de la ciencia traslativa, los participantes de la cumbre subrayaron la necesidad del desarrollo global de una entrega mejorada del medicamento y modalidades terapéuticas de mayor duración. Es necesario incluir los avances en los campos de la nanotecnología, microfluídica y biología celular en la entrega de medicamentos al ojo. También es necesario apoyar los esfuerzos para desarrollar instrumentos de detección nuevos y menos costosos que puedan usar de manera efectiva los practicantes médicos, oftalmólogos y optometristas. Igualmente, se necesita la investigación para desarrollar métodos eficientes y efectivos en costos para la entrega de servicios de diagnóstico, tratamiento y monitoreo a una población que envejece.

Los participantes de la cumbre elaboraron entonces una lista de preguntas relativas a la investigación que se deben contestar específicamente en América Latina:

¿Cómo afecta la DMRE húmeda a la región?
¿Hay factores de riesgo genéticos o de otro tipo relacionados con la DMRE que sean más prevalentes en Latinoamérica? También, ¿cómo afectan las condiciones comórbidas, como diabetes y las enfermedades cardiovasculares, la incidencia y progresión de la DMRE húmeda entre las poblaciones latinoamericanas?

¿Cuáles son los biomarcadores relacionados con la DMRE en las poblaciones latinoamericanas?

¿Cuáles son los criterios de valoración de calidad de

vida que más valora la población latinoamericana con la DMRE húmeda? (Los participantes señalaron que la dependencia en cuestionarios de otras partes del mundo, en especial de los Estados Unidos, para evaluar temas de calidad de vida produce hallazgos imprecisos debido a las diferencias culturales).

¿Cuáles son los problemas de cumplimiento del paciente en relación con DMRE únicos a Latinoamérica y qué acciones específicas serían más efectivas para atacar tales problemas?

¿Hay preocupaciones en cuanto a la seguridad de las terapias anti-VEGF que sean de particular importancia en Latinoamérica? Por ejemplo, ¿hay factores genéticos entre los grupos étnicos latinoamericanos que generen preocupaciones específicas sobre seguridad?

¿Cómo se puede aumentar el número de ensayos clínicos disponibles sobre DMRE con latinoamericanos? (Los participantes señalaron que la tasa de retención en los ensayos clínicos suele ser más alta en Latinoamérica que en los Estados Unidos).

Los participantes de la cumbre acordaron que para cerrar estas y otras brechas en el conocimiento de la DMRE es necesario un esfuerzo unificado de todas las partes involucradas interesadas.

Resumen de Acciones Deseadas

Durante el curso de la cumbre, los expertos reunidos acordaron que se deben tomar ciertas acciones clave para mejorar el cuidado y la calidad de vida del creciente número de latinoamericanos diagnosticados con DMRE húmeda.

1. Mejorar la conciencia y la detección temprana de la DMRE húmeda.

- Realizar campañas de concientización pública para incrementar el conocimiento del público general sobre los signos tempranos de la DMRE húmeda y la importancia de autoexaminarse.
- Trabajar con médicos de cuidados primarios y oftalmólogos generales para mejorar la detección temprana de la DMRE húmeda y aumentar el número de referidos a los especialistas en retina para recibir exámenes de seguimiento y tratamiento.
- Desarrollar programas integrales de capacitación para diagnóstico que llegue a una mayor gama de médicos además de los oftalmólogos especializados en enfermedades de la retina.
- Incrementar el acceso a tecnologías diagnósticas para todos los pacientes de América Latina.
- Incrementar el entendimiento entre los legisladores sobre el impacto económico de la pérdida de la visión en los adultos mayores.

2. Mejorar el acceso a intervenciones efectivas.

- Garantizar el pleno acceso a terapias anti-VEGF aprobadas.
- Establecer sistemas de reembolso libres de obstáculos que garanticen la administración oportuna de tratamiento y permitan el cumplimiento de los pacientes.
- Desarrollar lineamientos de mejores prácticas que mantengan a más pacientes con DMRE húmeda en el sistema médico para que puedan recibir el tratamiento óptimo y eviten la pérdida de la vista.
- Mejorar la coordinación de los sistemas sanitarios de Latinoamérica para el manejo de condiciones comórbidas asociadas con la DMRE húmeda.
- Mejorar el acceso a tratamientos de rehabilitación visual, incluyendo el acceso a herramientas para incrementar la visión.

Resumen de Acciones Deseadas

3. Mejorar el valor para las partes involucradas.

- Garantizar que los beneficios y los riesgos de los medicamentos anti-VEGF sean tema de discusión abierta entre especialistas y pacientes.
- Garantizar que los nuevos lineamientos de prácticas estén centrados en los pacientes, es decir, que trabajen para minimizar la carga del paciente a la vez que maximicen el resultado terapéutico.
- Determinar las mediciones de resultados que tengan el mayor valor para los pacientes latinoamericanos en especial.
- Desarrollar la base de conocimientos para determinar la efectividad de costos de las distintas opciones de tratamiento.

4. Mejorar la investigación traslativa.

- Iniciar estudios epidemiológicos para generar más conocimientos sobre la incidencia, prevalencia y progresión de la DMRE entre las poblaciones latinoamericanas.
- Promover la investigación que esclarezca la patogénesis de la DMRE y su progresión de la forma seca a la húmeda.
- Establecer criterios de valoración de calidad de vida que sean de mayor valor para la población latinoamericana con DMRE húmeda.
- Incrementar el número de ensayos clínicos iniciados en América Latina.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). *Vision 2010: The Right to Sight*. Geneva, Switzerland: WHO. 2007.
2. [Gragoudas ES](#), [Adamis AP](#), [Cunningham ET Jr](#), [Feinsod M](#), [Guyer DR](#); [VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group](#). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(27):2805-16.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1432-44.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1419-31.
5. CATT Research Group. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GL. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1897-908.
- 5a. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) Alert 004-09. Ophthalmic use of Avastin® (bevacizumab) poses a risk to patients' health. Bogota, Colombia: INVIMA; May 12, 2009.
6. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves Aflibercept for eye disorder in older people. Silver Spring, MD: FDA; Nov. 18, 2011.
7. Rodríguez FJ, Posso H, Abdala C, Vergara O, Varón C. Prevalencia y factores de riesgo en degeneración macular relacionada con la edad en Colombia. *Revista SCO*. 2009;42(2):117-27.
8. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrback K, Probst C, Sledge I. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-26.
9. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2203-11.
10. Age-related Eye Disease Study Research Group (AREDS). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(10):1417-36.
11. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1775-81.
12. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW, and Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2009;148(1):43-58.
13. Nguyen Q et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:E-abstract 3073.
14. Schmidt-Erfurth U, et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:E-abstract 1650.
15. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(5):921-7.

16. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2004;122:598-614.
17. Holekamp NM, Bouck N, Volpert O. Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2002;134(2):220-7.
18. Jayakrishna Ambati, Akshay Anand, Stefan Fernandez, Eiji Sakurai, Bert C Lynn, William A Kuziel, Barrett J Rollins & Balamurali K Ambati. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nature Medicine*. 2003;9(11):1390-97.
19. D'Amico DJ, and the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION): second year efficacy data. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46:E-Abstract 2309.
20. Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011;363(17):1648-55.
- 20a. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012; Feb. 3 [Epub ahead of print].
21. Eylea [package insert]. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals; 2011.
22. Oxman D, Lavis JN, Lewin S, Frethelm A. SUPPORT tools for evidence-informed health policymaking (STP) 1: what is evidence-informed policymaking? *Health Research Policy and Systems*. 2009;7(Suppl 1):S1.
23. Center for Strategic and International Studies (CSIS). *Latin America's Aging Challenge*. Washington, D.C.: CSIS. 2009.
24. The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*. 2005;25:815-27.
25. Tan JSL, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(8):1089-95.
26. Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*. 2012;107(3):350-9.
27. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-9.
28. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(3):321-7.
29. Zlateva GP, Javitt JC, Shah SN, Zhou Z, Murphy JG. Comparison of comorbid conditions between neovascular age-related macular degeneration patients and a control cohort in the medicare population. *Retina*. 2007;27(9):1292-9.

AGRADECIMIENTOS

Participantes de la Cumbre

Ana Mercedes Laverde, MD
Centro de Rehabilitación para Adultos Ciegos
Bogotá, Colombia

Beatriz de Lichtenberger
Bogotá, Colombia

Egon de Lichtengerger, MD
Bogotá, Colombia

Juan Manuel Lozano, MD
Florida International University
Miami, Florida, USA

Perla Catherine Mayo
Bastón Verde
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Fernando Penha, MD
Universidad Federal de São Paulo
São Paulo, Brasil

Rosane Resende, MD
Retina Brasil
São Paulo, Brasil

José Antonio Roca Fernández, MD
Instituto de Ojos Primavera
Lima, Perú

Francisco J. Rodríguez, MD
Fundación Oftalmológica Nacional
Bogotá, Colombia

Maria Julia da Silva Araujo
Retina Brasil
São Paulo, Brasil

Patricio Schlottmann, MD
Organización Médica de Investigación
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Lihteh Wu, MD
Instituto de Cirugía Ocular
San José, Costa Rica

Otros Contribuidores

Susan Perry
Michelle Sylvanowicz
The Angiogenesis Foundation
Cambridge, Massachusetts, USA

Melissa Gomez
Silvina Szelpski
Edelman Latin América
Miami, Florida, USA

La elaboración de este informe fue posible gracias al apoyo de Edelman Miami Latin América y Bayer Healthcare Pharmaceuticals.



One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142 USA
617.401.2779 amdreport@angio.org