

# Resultados en salud y aspectos farmacoeconómicos del tratamiento con PRGF-Endoret en ojo seco

GEA NAVARRETE S<sup>1</sup>, MONTERO HERNÁNDEZ M<sup>1</sup>, GALLEGO LAGO I<sup>2</sup>, SANTIUSTE ROMÁN A<sup>1</sup>, MONTESINOS ORTÍ S<sup>1</sup>, SOLER COMPANY E<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Oftalmología

Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia (España)

Fecha de recepción: 30/07/2020 - Fecha de aceptación: 17/08/2020

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la efectividad, la seguridad y la satisfacción del tratamiento con colirio de PRGF-Endoret en pacientes con ojo seco patológico, así como los costes de adquisición, elaboración y dispensación en comparación con suero autólogo. **Metodología:** Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes para los que se prescribió PRGF-Endoret entre febrero de 2019 y enero de 2020, para el tratamiento de varios trastornos con sequedad ocular como síntoma. Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron del historial médico electrónico (Orion Clinic). Además, se realizó una encuesta anónima evaluando la frecuencia de varios síntomas, la efectividad, seguridad y satisfacción con el tratamiento.

**Resultados:** Se estudiaron 24 pacientes. Un 62,5% eran mu-

jes, con una mediana de edad de 64 años. Un 79% habían sido diagnosticados de queratitis y/o úlcera corneal. En el 75% de los casos la evolución clínica fue favorable a los tres meses. El 100% de los pacientes estaban satisfechos. En cuanto a los síntomas, el 100% percibieron una mejoría en la sequedad ocular, el 80% en la molestia a la luz y el 60% en el dolor. El 50% de los pacientes había recibido previamente suero autólogo, de los cuales el 82% tuvo una evolución favorable con el cambio de tratamiento.

**Conclusión:** PRGF-Endoret mejoró los síntomas del ojo seco en el grupo de pacientes tratado, siendo efectivo y seguro y proporcionando alta satisfacción. Los costes directos sanitarios son mayores que con la alternativa de suero autólogo, pero son necesarios nuevos estudios que evalúen los costes indirectos evitados y la calidad de vida proporcionada.

Palabras clave: **Síndrome de ojo seco, factores de crecimiento, suero autólogo, colirio, solución oftálmica.**

## *Health outcomes and pharmacoeconomic aspects of the treatment with PRGF-Endoret in dry eye*

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the efficacy, safety and costs of acquisition, preparation and dispensing of PRGF-Endoret eye drops, as well as patient satisfaction in patients with pathological dry eye.

**Methodology:** Retrospective observational study. All patients for whom PRGF-Endoret were prescribed between February 2019 and January 2020 for the treatment of various disorders with ocular sequence as a symptom

were included. Demographic and clinical data were obtained from the electronic medical record (Orion Clinic). In addition, an anonymous survey was carried out evaluating the frequency of various symptoms, the difficulty, safety and satisfaction with the treatment.

**Results:** 24 patients were studied. 62.5% were women, with a median age of 64 years. 79% had been diagnosed with keratitis and/or corneal ulcer. In 75% of the cases, the clinical evolution was favourable after three months. 100%

of the patients were satisfied. Regarding symptoms, 100% perceived an improvement in dry eyes, 80% in light discomfort and 60% in pain. 50% of the patients had previously received autologous serum, of which 82% had a favourable evolution with the change of treatment.

**Conclusion:** PRGF-Endoret improved dry eye symptoms in our patients being effective and safe, with high satisfaction from the patients. Although evaluating direct healthcare costs is more expensive than the autologous serum alternative, quality of life and indirect costs should be considered.

Key words: **Dry eye syndromes, growth factors, eye drops, autologous serum, ophthalmic solutions.**

## INTRODUCCIÓN

La película lagrimal juega un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis de tejidos de la superficie ocular. Proporciona un ambiente húmedo y suministra una amplia gama de enzimas reguladoras, nutrientes y proteínas estructurales que mantienen sus propiedades físicas y antimicrobianas. Contiene una variedad de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento nervioso, además de proteínas de adhesión como la fibronectina y diversas vitaminas, destacando la vitamina A<sup>1,2</sup>. Una disminución de película lagrimal, o la falta de esta, puede dañar los tejidos de la superficie ocular y puede conducir a trastornos graves, incluyendo ojo seco y, en estadios avanzados, incluso llegar a producir úlceras corneales<sup>3-5</sup>. El ojo seco es una patología frecuente en la que la película lagrimal no protege de manera correcta la superficie ocular. Esto puede deberse a una mala calidad de la producción de la lágrima, a un exceso de evaporación o a un déficit en la cantidad de la película lagrimal<sup>6</sup>. La etiología puede no ser conocida, aunque existen una serie de factores de riesgo asociados a la aparición del ojo seco, como algunas cirugías oculares o el uso de lentes de contacto. También algunas enfermedades sistémicas, como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes pueden producir ojo seco<sup>7</sup>.

La prevalencia del ojo seco depende de los síntomas y signos que se valoren, y es un dato variable según los diferentes estudios, pero en todos ellos hay un aumento significativo con la edad, siendo más frecuente en mujeres<sup>8,9</sup>. Asimismo, la prevalencia está aumentando debido a factores ambientales como la contaminación aérea o factores derivados del estilo de vida, el uso de lentes de contacto o la exposición a aires acondicionados<sup>10</sup>.

Las opciones terapéuticas clásicas se basan en lágrimas artificiales, lentes de contacto terapéuticas, agentes antiinflamatorios tópicos y procedimientos quirúrgicos, además del mantenimiento de una buena higiene ocular. El tratamiento más utilizado es el uso de lágrimas artificiales (en su mayoría compuestas por ácido hialurónico y/o carmelosa), que imitan la función y composición de las lágrimas naturales, pero no siempre se consigue un manejo adecuado de la enfermedad, ya que ninguna lágrima artificial puede reproducir exactamente la lágrima natural, y además pueden llegar a inducir toxicidad ocular e irritación<sup>11,12</sup>.

Cuando con las lágrimas artificiales no se logra mejoría están indicados otros colirios como el de suero autólogo, más humectante y con capacidad de regeneración de la superficie dañada. El colirio de suero autólogo se elabora mediante el plasma del paciente de manera personalizada, evitándose el riesgo de rechazo o alergia que se puede producir con las lágrimas artificiales<sup>13</sup>.

En los últimos años, el uso de preparados autólogos ricos en plaquetas y factores de crecimiento ha crecido significativamente debido a su papel en la reparación y regeneración tisular. Son biocompatibles y biodegradables, evitándose así el riesgo de reacciones locales a cuerpo extraño o fibrosis<sup>1</sup>. PRGF-Endoret (plasma rico en factores de crecimiento) es una preparación autóloga obtenida con la propia sangre del paciente, la cual es activada con cloruro cálcico. Es usado para tratar el ojo seco patológico, no leve, y en patologías de la superficie ocular que precisen recuperación del tejido corneal, ya que contiene un conjunto de factores de crecimiento y proteínas específicamente dirigidas a la cicatrización de heridas y la regeneración

de tejidos de la superficie ocular<sup>14</sup>. En muchos casos ha desplazado al tratamiento convencional con suero autólogo, ya que presenta ventajas como la posibilidad de mantener el colirio en uso a temperatura ambiente durante 72 horas o la preparación y dispensación de 3 meses completos de tratamiento al no requerir temperaturas de conservación -20°C que precisen de custodia en el hospital. Además, al reducir el contenido de leucocitos presenta un efecto antiinflamatorio más pronunciado.

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y seguridad del colirio de PRGF-Endoret, así como la satisfacción percibida en pacientes con ojo seco con distintas patologías, y compararlo con el tratamiento previo con suero autólogo en aquellos casos que lo tuvieron, valorando coste-efectividad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes a los que se les prescribió PRGF-Endoret para el tratamiento de diversos cuadros clínicos con sequedad ocular como síntoma, en el período entre febrero de 2019 y enero de 2020.

El seguimiento se realizó a través de la historia clínica electrónica (Orion Clinic), de la que se recogieron los siguientes datos demográficos y clínicos: edad, género, fecha de inicio del tratamiento, indicación, posología, duración del tratamiento, existencia o no de tratamiento previo con suero autólogo, situación clínica previa y a los 3 meses del tratamiento con PRGF-Endoret. También se consultó al Sistema de Información Económica la información necesaria para calcular los costes de adquisición, elaboración y dispensación.

Posteriormente a la recogida de datos se elaboró una encuesta anónima basada en el Dry Eye Questionnaire (DEQ)<sup>15,16</sup>, en la cual se evaluaba con una escala de 0 – 4 (0 = nunca, 4 = siempre) la frecuencia de síntomas: sequedad ocular, sensación de cuerpo extraño, picor, dolor, hormigueo, visión borrosa, enrojecimiento y molestia a la luz previo al tratamiento con PRGF-Endoret y a los tres meses del mismo. Se evaluó la efectividad y seguridad de PRGF-Endoret tras tres meses de tratamiento. Como medida de efectividad se tomó la evolución clínica evaluada en las visitas de control con el oftalmólogo, y como medidas de seguridad la aparición de efectos adversos y síntomas indeseados referidos por el paciente. También se evaluó la satisfacción global con el tratamiento y la comodidad de uso, comparándolo con su tratamiento anterior en pacientes que recibieron previamente colirio de suero autólogo.

## RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes, 15 mujeres (62,5%), con una mediana de edad de 64 años (24-95). La mayoría de los pacientes (79%) habían sido diagnosticados de queratitis y/o úlcera corneal y como consecuencia sufrían sequedad ocular (Tabla 1).

Según el historial médico electrónico en el 75% de los casos, la evolución clínica fue favorable a los tres meses, solicitando la renovación del tratamiento en el 67%. En el resto de pacientes (25%) tres de ellos no presentaron mejoría, dos de ellos aún no habían completado tres meses de tratamiento y por lo tanto no se consideraron valorables y tan sólo en un caso se notificó insomnio como dudoso efecto adverso (Figura 1).

Los síntomas más comunes eran sequedad, enrojecimiento y molestia a la luz, presentando una mayor mejoría en sequedad (100%) y molestia a la luz (60%). Los resultados de las encuestas indicaron que el 100% de los pacientes estaban satisfechos y valoraban positivamente la comodidad del tratamiento con PRGF-Endoret (Tabla 2). El 50% de los pacientes había recibido

previamente suero autólogo, de los cuales el 82% de ellos tuvo una evolución favorable tras el cambio del tratamiento.

Teniendo en cuenta los gastos de adquisición del kit de PRGF-Endoret, el material necesario para la elaboración del suero autólogo y los costes de elaboración y de dispensación en la Unidad Farmacéutica de Pacientes Externos de ambas preparaciones se calculan los costes (Tabla 3). Los datos requeridos se obtuvieron del sistema de información económica del hospital. Se trata de cuatro elaboraciones anuales en ambos casos y cuatro dispensaciones anuales en el caso del PRGF-Endoret, mientras que el suero autólogo es de dispensación mensual ya que debe mantenerse en congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$ . En total, sumando el gasto de adquisición, de elaboración y de dispensación los costes por paciente y año son 1.166,3 € para el Endoret y 123,1 € para el suero autólogo. En estos cálculos no se cuantifican los costes directos no sanitarios y los costes indirectos.

## DISCUSIÓN

La sequedad ocular es uno de los problemas más habituales de consulta en oftalmología. Ante el uso clásico de lágrimas artificiales y suero autólogo, está apareciendo una nueva generación de colirios autólogos enriquecidos con factores de crecimiento que presentan ventajas, como la aceleración de la regeneración tisular.

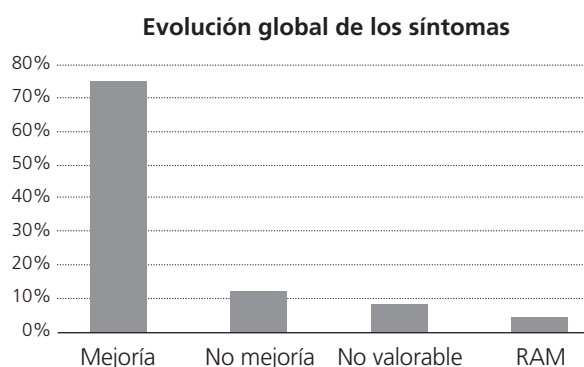
La eficacia del PRGF en ojo seco evaporativo fue estudiada por Merayo-Lloves *et al.*<sup>17</sup> en 83 pacientes y un total de 156 ojos, obteniendo una reducción significativa en el índice de enfermedad de la superficie ocular. En otro estudio<sup>18</sup> con 20 pacientes con defectos epiteliales persistentes, se obtuvo buena respuesta al tratamiento y mejoría de los síntomas en un 85% de los casos. También se ha estudiado el progreso con plasma enriquecido tras la cirugía LASIK<sup>19</sup> obteniéndose un 88% de mejoría tras el tratamiento con PRGF en los resultados del test de Schirmer, que determina si el ojo produce suficientes lágrimas para mantenerse húmedo. Además, en comparación con el suero autólogo, Anitua *et al.*<sup>20</sup> demostraron que el PRGF ejerce efectos proliferativos y antiinflamatorios más potentes en un modelo de cultivo celular. Es necesario realizar estudios prospectivos adicionales y continuar con el seguimiento de los pacientes incluidos en el presente estudio para valorar la mejoría clínica en la sequedad ocular que resulta del uso de colirio PRGF-Endoret a largo plazo.

En cuanto al análisis de los costes, consideramos que dadas las ventajas comentadas y la mejoría clínica en aquellos pacientes que recibieron previamente tratamiento con suero autólogo, el mayor coste de elaboración de PRGF-Endoret está justificado, ya que además de los costes directos sanitarios calculados, cabe tener en cuenta los costes directos no sanitarios de los desplazamientos y sucesivas visitas del paciente al hospital y los costes indirectos como la pérdida de productividad por pérdida de horas laborales. En el tratamiento con PRGF-Endoret el paciente recoge el tratamiento completo para tres meses de duración, lo que supone cuatro dispensaciones al año y por lo tanto una menor pérdida de horas laborales y un menor gasto de transporte, aumentando la comodidad y la calidad de vida del paciente. En el caso del suero autólogo, la visitas para la dispensación del colirio son mensuales. Aunque es cierto que se pueden aumentar el número de dispensaciones necesarias de PRGF-Endoret, ya que en ocasiones los pacientes acaban el colirio antes del plazo previsto para la próxima dispensación, nunca llegaría a las doce visitas del colirio de suero autólogo.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes a estudio (n = 24)**

Características	N = 24
<b>Sexo (n (%))</b>	
Hombre	9 (37,5%)
Mujer	15 (62,5%)
<b>Edad (años)</b>	64 (24-95)
<b>Diagnóstico (n (%))</b>	
Queratitis	12 (50%)
Úlcera	7 (29,2%)
Descompensación corneal	1 (4,2%)
Trasplante de córnea	1 (4,2%)
Otros	2 (8,3%)
<b>Tratamiento previo con suero autólogo (n (%))</b>	
Sí	12 (50%)
No	12 (50%)

**Figura 1. Evolución global clínica**



**Tabla 2. Resultados del cuestionario de seguimiento del tratamiento con PRGF-Endoret (n = 20)**

Mejoría síntomas	
Sequedad	100%
Molestia a la luz	80%
Dolor	60%
Picor	40%
Visión borrosa	40%
Enrojecimiento	40%
Sensación de cuerpo extraño	20%
Hormigueo	20%
<b>Satisfacción</b>	<b>100%</b>
<b>Comodidad</b>	<b>100%</b>

Tabla 3. Cálculo de los costes directos sanitarios anuales por paciente (€)

	PRGF-Endoret	Suero autólogo
Costes adquisición paciente/año (€)	800	30
Costes elaboración paciente/año	347,2 € *	43,4 € **
Costes dispensación paciente/año	19,1 € †	49,7 € ††
Costes totales paciente/año	1.166,3 €	123,1 €

Coste de hora de enfermería elaboradora: 21,7 €/h. Coste primera consulta Unidad Farmacéutica de Pacientes Externos: 7,64 €. Coste sucesivas visitas = 3,82 €.

\*4 horas de elaboración cada tres meses. Total 16 horas de elaboración al año. \*\*30 minutos de elaboración cada tres meses. Total 2 horas de elaboración al año.

† Una primera dispensación y tres dispensaciones sucesivas. †† Una primera dispensación y once dispensaciones sucesivas.

Existen algunas limitaciones en el diseño de este estudio. La población estudiada es limitada por lo que interesa ampliar el estudio en otros centros oftalmológicos o alargarlo en el tiempo para incluir más pacientes y realizar un estudio prospectivo mayor. Por otra parte, aunque las encuestas están basadas en un cuestionario validado, las respuestas en cuanto a la mejoría clínica son subjetivas de cada paciente. Otra limitación del estudio es que, en el momento de extraer los datos de la historia clínica electrónica, en algunos casos faltaba información escrita sobre la evolución del paciente, o la que había era muy escueta.

### CONCLUSIÓN

En nuestro estudio obtuvimos una efectividad del 75% en términos de mejoría clínica, y una satisfacción subjetiva del 100% sin efectos adversos imputables. Por todo ello el uso de colirio PRGF-Endoret ha demostrado ser un tratamiento efectivo, seguro y cómodo para los pacientes estudiados. El coste de PRGF-Endoret es aproximadamente 10 veces superior al del colirio de suero autólogo en costes directos, de ahí la necesidad de disponer de estudios en los que se evalúen también los costes indirectos evitados, así como la calidad de vida proporcionada a los pacientes

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

### BIBLIOGRAFÍA

- Sainz de la Maza M. Actualización en hemoderivados en el tratamiento del síndrome de ojo seco. *Superf Ocul Córnea*. 2016;17:5-15.
- Klenkler B, Sheardown H, Jones L. Growth factors in the tear film: Role in tissue maintenance, wound healing, and ocular pathology. *Ocul Surf*. 2007;5(3): 228-39.
- Barton K, Nava A, Monroy DC, Pflugfelder SC. Cytokines and tear function in ocular surface disease. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Boston, MA; 1998. p. 461-9.
- Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: Structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521-42.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Dursun D, Li DQ. Dry eye and delayed tear clea-

rance: "A call to arms." In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Boston, MA; 2002. p. 739-43.

6. Smith JA, Albenz J, Begley C, Caffery B, Nichols K, Schaumberg D, et al. The epidemiology of dry eye disease: Report of the epidemiology subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):93-107.

7. Sociedad Española de Oftalmología. Patologías frecuentes: Ojo seco [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://www.ofthalmoseo.com/patologias-frecuentes-2/ojo-seco/>.

8. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (The Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16(1):15-21.

9. Vicente-Herrero MT, Ramírez-Iñiguez de la Torre M V, Terradillos-García MJ, López González AA. Síndrome del ojo seco. Factores de riesgo laboral, valoración y prevención. *Semergen*. 2014;40(2):97-103.

10. Galvez J, Lou M, Andreu E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *MspsiGobEs* [Internet]. 1998;22(1):117-22. Available from: <http://www.mspsi.gob.es/biblio-public/publicaciones/docs/ojo.pdf>.

11. Geerling G, Daniels JT, Dart JKG, Cree IA, Khaw PT. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(5):948-56.

12. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*. 2001;18(5):205-15.

13. Etchaberry F. Colirio de suero autólogo. *Offarm*. 2007;26(7):100-1005.

14. Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Llves J. Plasma rico en plaquetas en superficie ocular. *Arch Soc Esp Ophthalmol* [Internet]. 2016;91(10):475-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.03.001>.

15. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011;30(12):1312-7.

16. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea*. 2002;21(7):664-70.

17. Merayo-Llves J, Sanchez-Avila RM, Riestra AC, Anita E, Begoña L, Orive G, et al. Safety and Efficacy of Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops for the Treatment of Evaporative Dry Eye. *Ophthalmic Res*. 2016;56(2):68-73.

18. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2010;29(8):843-8.

19. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llves J, Fernandez ML, Rodriguez-Gutierrez LA, Jurado N, Muruzabal F, et al. Plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye after LASIK surgery. *Ophthalmic Res*. 2018;60(2):80-6.

20. Anita E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llves J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res*. 2016;151:115-21.