

Monografía

Hebermin[®]

Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante,
Sulfadiazina de plata



Totalmente Confiable

Hebermin[®]

Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante,
Sulfadiazina de plata

Tabla de Contenido

MÓDULO 1

Anatomía de la piel	5
Introducción	5
Embriología.....	5
Capas de la piel.....	7
Epidermis.....	7
Dermis	8
Tejido subcutáneo.....	9
Anexos.....	9
Referencias	11

MÓDULO 2

Úlceras y lesiones dermatológicas	12
Úlceras cutáneas	13
Úlceras vasculares.....	13
Úlceras venosas	13
Úlceras arteriales.....	16
Úlcera diabética.....	17
Lesiones por Radiación.....	18
Lesiones por Extravasación de Citostáticos.....	19
Quemaduras.....	21
Proceso de cicatrización	23
Referencias	27

MÓDULO 3

Hebermin®	30
Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante / Sulfadiazina de Plata.....	30
Descripción	30
Factor de Crecimiento Epidérmico (rEGFh): desde su estructura y función hasta su aplicación clínica	30
Introducción	30
Factor de Crecimiento Epidérmico: su descubrimiento y origen.....	30
Estructura de EGF	31
Factor de Crecimiento Epidérmico y su Receptor	32
Las vías de señalización EGF-EGFR	32
Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante: su obtención y caracterización	34
Aplicabilidad.....	36
Sulfadiazina de Plata.....	36
Referencias	37

Hebermin®

Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante,
Sulfadiazina de plata

MÓDULO 4	40
Farmacología clínica	40
Farmacodinamia ,.....	40
Farmacocinética.....	41
MÓDULO 5	44
Eficacia y seguridad clínica	44
Estudios preclínicos.....	44
Estudios clínicos.....	45
Referencias	48

MÓDULO 1

Anatomía de la piel

Introducción

La piel es el órgano más grande del cuerpo: representa aproximadamente el 15 por ciento del peso total corporal del adulto. Lleva a cabo muchas funciones vitales, incluyendo la protección contra agentes físicos y químicos del medio ambiente, y la protección inmunológica frente a agentes biológicos; provee sensibilidad ante diferentes estímulos físicos, regula la pérdida de agua y la temperatura corporal. Adicionalmente, cumple con la función de sintetizar la vitamina D, sustancia esencial para el metabolismo óseo.

La piel es una estructura continua con las membranas mucosas que revisten la superficie del cuerpo, y junto con las estructuras anexas (pelo, uñas, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas) conforma el sistema tegumentario (Figura 1).

La piel se compone de tres capas: epidermis, dermis e hipodermis o tejido subcutáneo.¹ La capa más externa es la epidermis: consiste

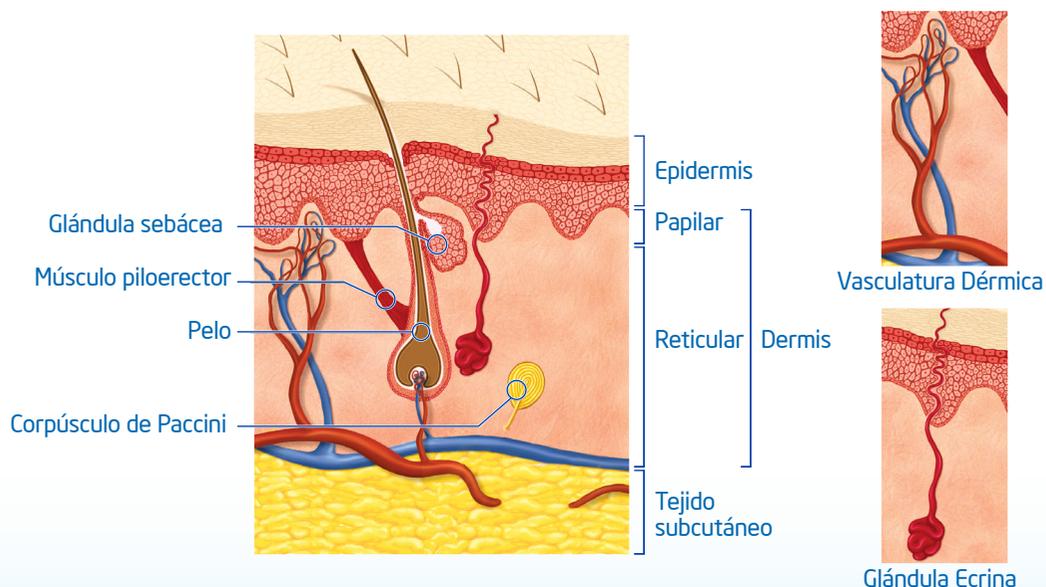
en una red de queratinocitos que funcionan para sintetizar la queratina, una proteína larga, filiforme, con función protectora. La capa media, la dermis, sintetiza fundamentalmente la proteína estructural fibrilar conocida como colágeno. La hipodermis es el tejido subcutáneo que contiene adicional a diferentes células y estructuras los adipocitos, células características de esta capa.

El espesor de estas capas varía considerablemente, dependiendo de la ubicación geográfica en la anatomía del cuerpo. La piel del párpado, por ejemplo, tiene la capa más delgada de la epidermis: mide menos de 0,1 mm; en cambio, las palmas de las manos y las plantas de los pies tienen la capa epidérmica más gruesa: miden aproximadamente 1,5 milímetros.²

Embriología

El ectodermo general prolifera para iniciar el desarrollo de la piel y forma una capa de células llamada el peridermo; estas células se caracterizan por ser ricas en glucógeno y participan en el intercambio de agua, de iones y posiblemente de glucosa entre el líquido amniótico y el epitelio. Para el tercer mes la piel tiene tres capas, una basal germinativa, una intermedia y la más

Figura 1. Sistema tegumentario: la piel y estructuras anexas.²



externa, el peridermo. Es hasta el sexto mes que las capas de la piel del feto son las mismas que las postnatales, la capa peridérmica se pierde por apoptosis y la piel se convierte en una barrera entre el amnios y el feto, conformando así una epidermis de cuatro capas celulares: el estrato basal, el estrato espinoso, el estrato granuloso y el estrato córneo.

La diferenciación de las distintas capas de células se puede explicar por la pérdida de sus moléculas de adhesión y del núcleo; de esta manera las células del estrato basal se encuentran unidas a la lámina basal por hemidesmosomas y entre ellas por desmosomas; son las únicas células de la epidermis que se dividen y dan origen a las demás capas. Las células del estrato espinoso se unen entre sí por desmosomas, las células del estrato granuloso se caracterizan -como su nombre lo dice- por tener gránulos de queratohialina y el núcleo se observa aplanado y con zonas de cromatina nuclear densa; finalmente, las células del estrato córneo pierden el núcleo y semejan sacos llenos de queratina y se mantienen unidas por filagrina.³

La piel tiene contribuciones de otras capas germinales, como los melanocitos que proceden de la cresta neural y migran hacia la piel en el segundo mes de gestación. La producción de melanina de los melanosomas (gránulos de pigmento) no se da sino hasta la segunda mitad del embarazo; este fenómeno se inicia antes si la piel es más oscura. Las células de Langerhans provienen de la médula ósea y migran a la piel al final del primer trimestre; estas células se encargan de la presentación de antígenos como parte de la respuesta inmune. El tercer tipo de célula, cuyo origen no se conoce con exactitud pero se cree que viene de la cresta neural, son las células de Merkel que funcionan como mecanorreceptores.⁴

La dermis del tronco deriva del mesodermo, y la de la espalda deriva del dermatoma de las somitas, mientras que la dermis de los brazos y

piernas deriva del mesodermo lateral, y la dermis de la cara y el cuello anterior deriva de la cresta neural. El mesénquima precursor de la dermis secreta matriz extracelular rica en glucógeno y ácido hialurónico que atrae agua, las células se convierten en fibroblastos y éstas forman colágeno tipo I y III, así como fibras elásticas. A la octava semana crecen nervios sensoriales hacia la dermis y la epidermis, permitiendo al feto responder ante la presión.⁵

El desarrollo de la epidermis (y sus anexos) se basa en las señales de iniciación específicas. Estos procesos de señalización son complejos y se componen de eventos críticos que parecen estar gobernados por la interacción de oposición entre las vías de señalización Notch y Wnt, con β - catenina, factor potenciador linfoide Lef1 y péptido Notch. Las señales de la vía *Sonic Hedgehog* y proteínas morfogenéticas óseas también son importantes en la embriogénesis temprana, en particular en la determinación celular como destino ectodérmico o neuronal.⁶

Los anexos de la epidermis se desarrollan bajo la inducción de la dermis subyacente. Este es el caso del pelo, las uñas y las glándulas sudoríparas y sebáceas. Se identifica la formación del pelo a partir de la 12ª semana de gestación; las diferencias entre el distinto tipo de pelo de las diferentes partes del cuerpo se debe a las señales producidas por el mesodermo subyacente del área. La formación del pelo se inicia con la influencia del mesodermo que produce el factor de crecimiento de fibroblástico V para la formación de una invaginación de la epidermis que se conoce como papila dérmica.

Esta crece hacia la dermis; posteriormente se identifica el folículo piloso en el centro de la papila, que en el fondo se acompaña de dos bulbos ectodérmicos que son los precursores de las glándulas sebáceas y del músculo erector del pelo que deriva del mesodermo inducido por el folículo piloso componentes de la unidad pilosebácea.⁷

Capas de la piel

Epidermis

La epidermis es una capa de epitelio escamoso estratificado que se compone principalmente de un tipo de células: los queratinocitos. La epidermis alberga también otras poblaciones de células, tales como los melanocitos, las células de Langerhans o dendríticas y las células de Merkel, pero los queratinocitos comprenden la mayoría de la población celular.

La epidermis comúnmente se divide en cuatro capas: la capa de células basales (estrato germinativo), la de células escamosas (estrato espinoso), la de células granulares (estrato granuloso) y la de células queratinizadas (estrato córneo) (Figura 2).² La denominación "capa de Malpighi" se utiliza habitualmente para definir el conjunto de la capa basal y espinosa.⁸

En aquellas zonas donde se presenta con un mayor grosor, la epidermis cuenta con cinco capas al incluir la capa lúcida (estrato lúcido), la cual está situada entre la capa córnea y la granulosa.

- Las capas de células espinosas y basales están formadas por células vivas que continuamente se reproducen por división mitótica. Estas células ocuparán el espacio de las células erosionadas en la capa córnea y se les llama conjuntamente la capa germinativa.
- Las otras dos capas constituyen la capa córnea que comprende ya células muertas y la capa granulosa donde las células sintetizan la queratohialina, la sustancia precursora de la queratina, la cual se acumula en gránulos en el citoplasma; esta característica le da la denominación a esta capa.

La capa lúcida, que se encuentra normalmente en la parte gruesa de la piel de las palmas de las manos y plantas de los pies, no existe en la piel delgada. Consiste entre tres y cinco filas de células muertas, claras y planas que contienen aún actividad enzimática.⁹

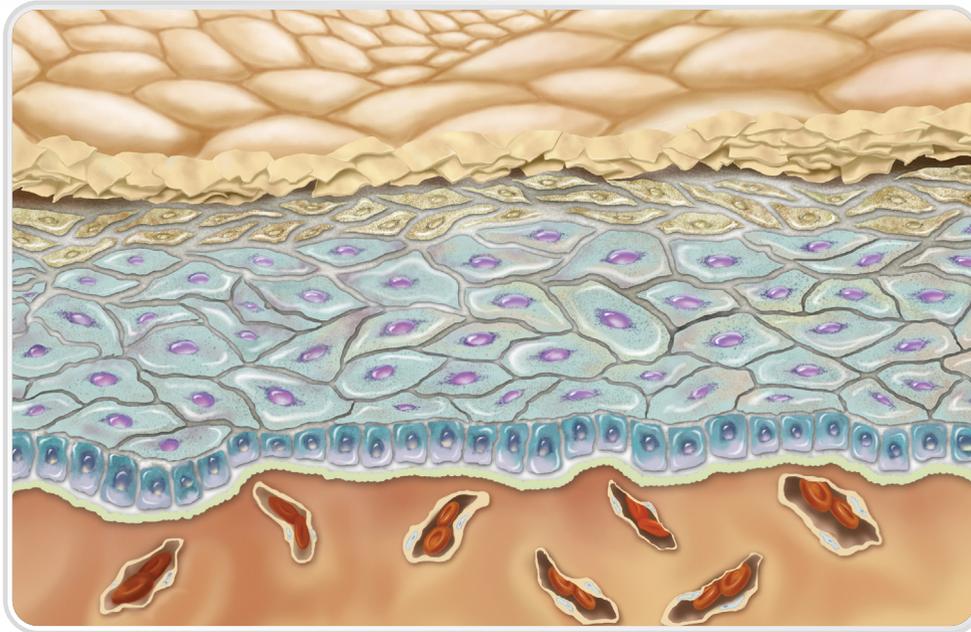
El estrato córneo está formado por células aplanadas y restos de células situadas unas sobre otras en forma de tejas y fuertemente empaquetadas, que han perdido el núcleo y los orgánulos citoplasmáticos, quedando compuestas casi exclusivamente por filamentos de queratina agrupados en haces denominados monofilamentos. Está formado por 15 a 20 estratos celulares, de los cuales el último se va perdiendo por descamación. Este proceso de continuo desgaste y reemplazo renueva la totalidad de la capa epidérmica en un periodo aproximado de 30 días, desde que se produce la primera división celular hasta que la célula cae desprendida de la superficie de la piel.¹⁰

La epidermis se mantiene gracias a la división continua de las células de la capa basal. Las células se diferencian partiendo de la lámina basal a medida que se desplazan hacia las capas exteriores de la epidermis. Al llegar a la capa córnea pierden el núcleo y se fusionan a las capas escamosas, que se desprenden continuamente de la superficie de la piel por descamación. En una piel normal sana, la cantidad de células nuevas que se producen es igual al de las células que se desprenden;⁸ a una célula le lleva dos semanas el recorrido desde la capa basal hasta la parte alta de la capa granulosa, y dos semanas adicionales atravesar la capa córnea.¹¹ La epidermis se renueva completamente en un periodo de 30 días.¹²

Aunque los queratinocitos constituyen el 80% de las células epidérmicas, también se encuentran otros tipos celulares:¹³

- a) Los melanocitos, que suponen alrededor del 10% de las células epidérmicas y que son las células encargadas de la síntesis de melanina, pigmento que da color a la piel y protección frente a los rayos ultravioletas (UVA).
- b) Las células de Langerhans, provenientes de la médula ósea, que emigran a la piel y forman parte del sistema inmunitario. Tal como hemos comentado anteriormente, una

Figura 2. Capas de la epidermis.



de las funciones que desarrolla la piel es el de la defensa inmunitaria.

- c) Las células de Merkel, que son células sensoriales, están situadas en el estrato basal y contactan con terminaciones de neuronas sensoriales para transmitir información de tacto.

Dermis

Forma la mayor proporción de la piel y constituye el verdadero soporte de este órgano. Tiene un espesor de unos cuatro milímetros. Está dividida en tres zonas que, de un nivel más superficial al profundo, reciben los siguientes nombres: dermis papilar, dermis reticular y dermis profunda (Figura 3). Ya no se trata de capas de células superpuestas, como sucedía en la epidermis, sino de un complicado sistema de fibras entrelazadas, embebidas de un medio denominado "sustancia fundamental", en la cual se sitúan una extensa variedad de tipos de células. En la dermis se encuentran también los anexos cutáneos, que son de dos tipos: córneos (pelos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas).

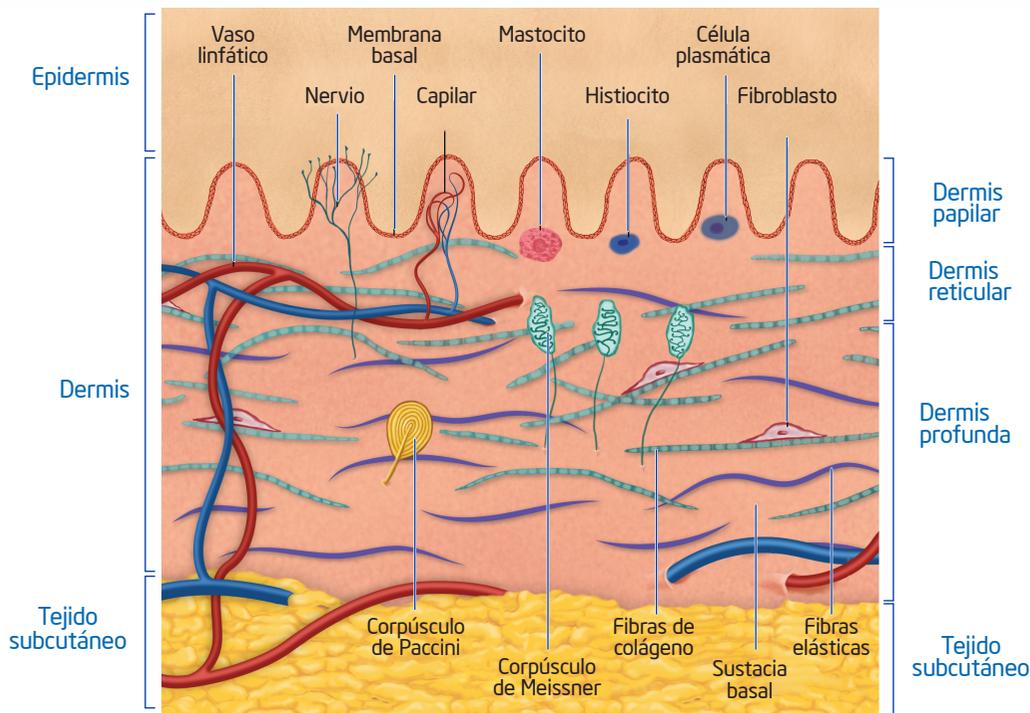
También se encuentran los vasos sanguíneos que irrigan la piel (la epidermis no posee vasos) y las terminaciones nerviosas.²

Los tipos de fibras que constituyen el armazón de la dermis y que dan lugar a la tersura, la flexibilidad y la elasticidad de la piel, son:

- Fibras de colágeno: son el principal componente de la dermis; al microscopio, se muestran con un aspecto blando y ondulado.
- Fibras elásticas: aunque más escasas que las anteriores, tienen su importancia, pues son las responsables de la elasticidad de la piel.
- Fibras de reticulina: son muy escasas y se disponen alrededor de los anexos (pelos, uñas, glándulas) y de los vasos sanguíneos.

Las células que forman principalmente la dermis se denominan fibroblastos. Son las que se encargan de producir las fibras de colágeno y elásticas y la sustancia fundamental. Existen además distintas células del sistema inmunológico (linfocitos, macrófagos, eosinófilos, histiocitos, células plasmáticas y mastocitos) presentes en número variable dependiendo de las circunstancias de la

Figura 3. Estructura de la dermis.



piel; aumentan cuando existe inflamación. Además se encuentran células extravasadas desde los vasos sanguíneos, hematíes y leucocitos.¹⁰

La sustancia basal se encuentra entre las fibras y está constituida por proteínas (sustancias características de los tejidos orgánicos), electrolitos (como el sodio y el potasio), glucosa y agua.

Tejido subcutáneo

Es la capa más profunda de la piel, también llamada hipodermis o panículo adiposo. Está constituida por adipocitos (células grasas) dispuestos en lóbulos, separados entre sí por haces de fibras colágenas y elásticas que reciben el nombre de trabéculas. La grasa forma un tejido metabólico muy activo que además protege al organismo proporcionándole amortiguación y aislamiento térmico.

Anexos

A continuación se mencionan los anexos que hacen parte del sistema tegumentario:

Pelo: son estructuras queratinizadas situadas en casi toda la superficie de la piel (excepto palmas, plantas, labios, pezones, partes de genitales externos y extremos distales de los dedos) y que asientan en una invaginación epidérmica. Tienen dos partes claramente diferenciadas: tallo y folículo piloso. En la parte inferior de la raíz (bulbo piloso) se encuentran las células epidérmicas que dan origen al pelo y rodean a la papila dérmica que contiene capilares y nutre a las células epidérmicas. Entre estas células epidérmicas se encuentran melanocitos que dan color al cabello. En el tallo, en sección o corte transversal, se observan tres capas concéntricas: la médula del pelo, la corteza o región mayor y la cutícula. En la raíz, además de las anteriores, se observan células epidérmicas que forman la vaina radicular interna y otras más periféricas que forman la vaina radicular externa.

El crecimiento o ciclo vital del pelo tiene tres fases: 1. Fase de crecimiento o "anágena" (80% cabello, entre 2-5 años); 2. Fase de transición o "catágena" (fase corta, 14 días; detención de la

mitosis); 3. Fase de reposo o "telógena" (20% cabello, 3 meses; caída).

El músculo erector del pelo se origina de la dermis adyacente al folículo piloso y tiene una dirección oblicua. Al contraerse produce elevación del vello (**Figura 4**).¹⁴

Glándulas sebáceas: son glándulas holocrinas que producen lípidos que ayudan a mantener el manto hidrolipídico de la piel. Se encuentran localizadas en toda la piel, excepto en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Su conductor excretor desemboca en el folículo piloso (Figura 5).

Glándulas sudoríparas: son glándulas tubulares que forman un glomérulo u ovillo en su extremo. Hay dos tipos:

- **Ecrinas (o merocrinas):** tienen como función controlar la temperatura. Se encuentran localizadas en todo el cuerpo; hay una mayor cantidad en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Son las responsables de

la producción de sudor, cuya composición es agua y sales (cloruro de sodio, amoníaco, ácido úrico, urea y ácido láctico).

- **Apocrinas:** tienen funciones odoríferas. Se encuentran localizadas en regiones genitales y axilas. Producen una secreción que se contamina fácilmente con bacterias y produce el olor corporal característico.

Uñas: tienen como función la protección de la región distal de los dedos, defensa y "pinza" para manejar objetos pequeños. Las uñas de las manos tienen un crecimiento máximo de 3,5 mm al mes. La lámina ungueal es la estructura más visible de las uñas. Está formada por queratina y adherida fuertemente al lecho ungueal; aproximadamente un cuarto de la uña está cubierta por el reborde proximal. La matriz o raíz es la parte donde se origina la uña, situada bajo la piel en su parte inferior. El eponiquio corresponde a la estrecha franja del pliegue de la piel que parece terminar en la base del cuerpo ungueal. A veces se le llama cutícula. El periniquio es la estrecha franja del pliegue de la piel a los lados de la uña. El hiponiquio es el tejido ubicado debajo del borde libre de la uña. Constituye un sello impermeable que protege

Figura 4. Anatomía del pelo.

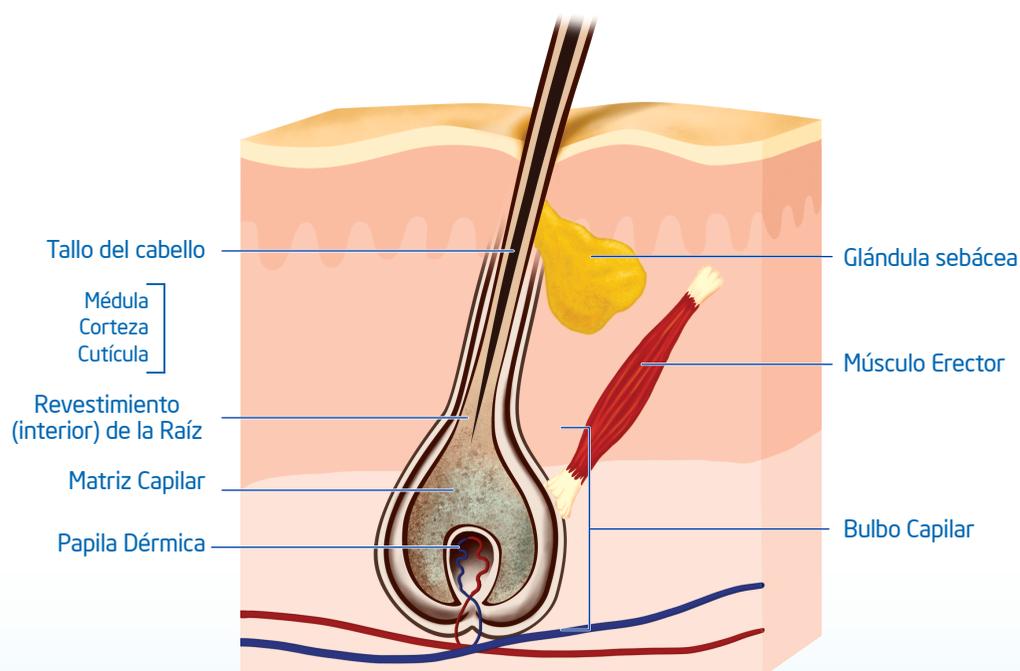
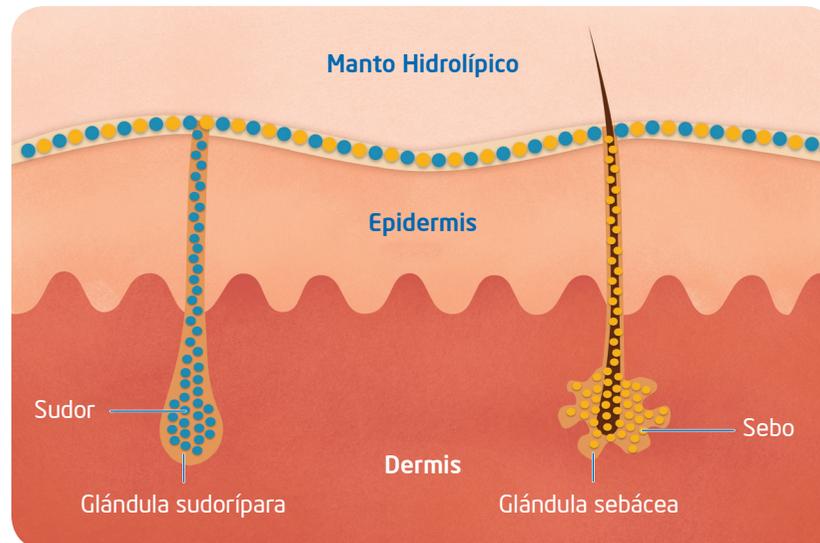


Figura 5. El “Film” o Manto hidrolipídico es una mezcla de sebo y sudor que recubre la parte exterior de la epidermis. Su función es mantener el grado de hidratación cutánea y conservar el aspecto aterciopelado característico de la piel.



el lecho ungueal de las infecciones. La lúnula es la parte blanquecina en forma de medialuna que se observa casi siempre en la base del cuerpo ungueal. No todos los dedos la tienen visible. La lúnula es el final de la matriz y, por lo tanto, la parte visible de la uña viva. El resto del cuerpo ungueal se compone de células muertas.¹⁵

Referencias

1. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.* 2002;12(4):390-9; quiz 400-1.
2. James WD, Berger T, Elston D. *Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology*; Elsevier Health Sciences; 2011.
3. Goldspink G. *Differentiation and growth of cells in vertebrate tissues.* Wisconsin - Madison: Chapman and Hall; 1974. 323 p.
4. Oliver R, Jahoda C. The dermal papilla and maintenance of hair growth. *The Biology of Wool and Hair*; Springer; 1989. p. 51-67.
5. Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo-84-8174-785-8-76*, 83. 2005.
6. Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet.* 2002;3(3):199-209.
7. Hashimoto K. The ultrastructure of the skin of human embryos. V. The hair germ and perifollicular mesenchymal cells. Hair germ-mesenchyme interaction. *Br J Dermatol.* 1970;83(1):167-76.
8. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*, 4 Volume Set; John Wiley & Sons; 2010.
9. Alam M. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. *Archives of Dermatology.* 2004;140(3):372-.
10. Lever WF, Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. *Lever's histopathology of the skin*; Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
11. Marks JG, Lookingbill DP, Miller JJ. *Lookingbill and Marks' principles of dermatology*; Elsevier Health Sciences; 2013.
12. Iizuka H. Epidermal turnover time. *Journal of dermatological science.* 1994;8(3):215-7.
13. Haake A, Scott GA, Holbrook KA. Structure and function of the skin: overview of the epidermis and dermis. *The Biology of the skin.* 2001;2001:19-45.
14. Harkey MR. Anatomy and physiology of hair. *Forensic Science International.* 1993;63(Issues 1-3):9-18.
15. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008;26(11):1261-8.

MÓDULO 2

Úlceras y lesiones dermatológicas

Las úlceras y heridas son un problema de salud que afecta a una amplia población de todas las edades, y requieren diferentes intervenciones para asegurar un cuidado óptimo de los pacientes que las presentan. La cicatrización de dichas heridas o úlceras es un fenómeno complejo, en muchos casos no conocido en su totalidad, que exige los conocimientos específicos para poder abarcar todos los aspectos y necesidades.

La complejidad de muchas de estas lesiones supone una carga económica elevada para los sistemas sanitarios. Según un estudio realizado en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS), se estima que el costo anual dedicado al tratamiento de las heridas y úlceras representa un 3% del gasto en salud total.¹

Las heridas o úlceras se definen como la pérdida de solución de continuidad o como la separación de las siguientes estructuras: piel, fascia, músculo, hueso, tendones, y vasos sanguíneos. Consiste en un estado patológico en el cual los tejidos están separados entre sí, asociado con la pérdida de sustancia y/o deterioro de la función. Las heridas se clasifican, de acuerdo a la gravedad de la lesión, en:¹

Superficiales: sólo está afectada la epidermis (erosión) y se resuelve sin dejar cicatriz. Ej.: erosión por fricción, excoriación.

- De espesor parcial: afecta la epidermis y la dermis superficial respetando los anexos cutáneos. Al involucrar la membrana basal, deja cicatriz. Por ejemplo, quemaduras grado II.
- De espesor completo: involucra la epidermis, dermis profunda y/o tejido subcutáneo. No existen anexos cutáneos remanentes y a veces compromete tejidos más profundos como músculo, tendón, cápsula articular y hueso. Repara siempre con cicatriz. Por ejemplo, las heridas quirúrgicas, úlceras arteriales, úlceras por presión estadios III y IV.

De acuerdo al grado de contaminación, se clasifican en:²

- Limpias: son heridas efectuadas de manera aséptica, como en una intervención quirúrgica, que no involucran el tubo digestivo o vías respiratorias o genitourinarias. O bien, puede ser una herida cerrada, sin inflamación y sin datos de infección.
- Limpias-contaminadas: son heridas efectuadas en forma aséptica, en la que se involucran el tubo digestivo, las vías respiratorias o las vías genitourinarias, en las que puede existir la colocación de drenes; estas no presentan signos de infección.
- Contaminadas: son heridas expuestas a gran cantidad de bacterias; pueden ser abiertas avulsivas (por arrancamiento), accidentales o por intervenciones quirúrgicas en las que existen transgresiones a las reglas de las técnicas de asepsia; puede haber salida de contenido gastrointestinal, y además presentan signos de inflamación.
- Infectadas (sucias): son heridas que comprenden tejidos desvitalizados o presentan datos de infección, presencia de pus, que ya existían antes de la intervención quirúrgica, o bien, detectadas durante la intervención quirúrgica, con presencia de cuerpos extraños o contaminación fecal por perforación de víscera hueca.

Con respecto a la cronología, se considera que una herida o úlcera aguda es aquella que tiene un tiempo de evolución menor de 30 días y sigue un proceso de reparación ordenado, dentro de un tiempo adecuado, hasta restaurarse la integridad anatómica y funcional del tejido inicialmente lesionado; por ejemplo, heridas limpias luego de procedimientos quirúrgicos o abrasiones superficiales luego de traumas. Las heridas o úlceras crónicas son aquellas que no siguen un proceso de reparación normal, se estancan en alguna fase de la cicatrización, sin que se restaure la integridad anatómica ni funcional del tejido lesionado; por ejemplo, úlceras venosas de los miembros inferiores, úlceras diabéticas o úlceras por presión.³

Úlceras cutáneas

Dentro del grupo de heridas crónicas se caracterizan las **úlceras**; en estas se observa pérdida del epitelio por diversas causas, como traumatismo físico directo o lesión química, infección, neoplasia o alergia.

Las úlceras cutáneas son lesiones deprimidas en la piel, causadas por la destrucción de la epidermis y solución de continuidad y pérdida de sustancia de tejido, con tendencia a persistir; cuando curan, dejan cicatriz. Pueden estar supeditadas por distintas causas, como se mencionará a continuación:⁴

Úlceras vasculares

Las causas más frecuente de úlceras cutáneas, especialmente en las piernas, son las insuficiencias venosas en un 70%, arteriales en un 15% y mixtas en un 10%. La mayoría de las úlceras crónicas en miembros inferiores son secundarias a estasis venosa crónica, bien en el contexto de un síndrome postflebítico o, más raramente, por "shunts" arterio-venosos, lo que provocaría un aumento de la presión venosa y sus efectos secundarios sobre la microvasculatura.⁵

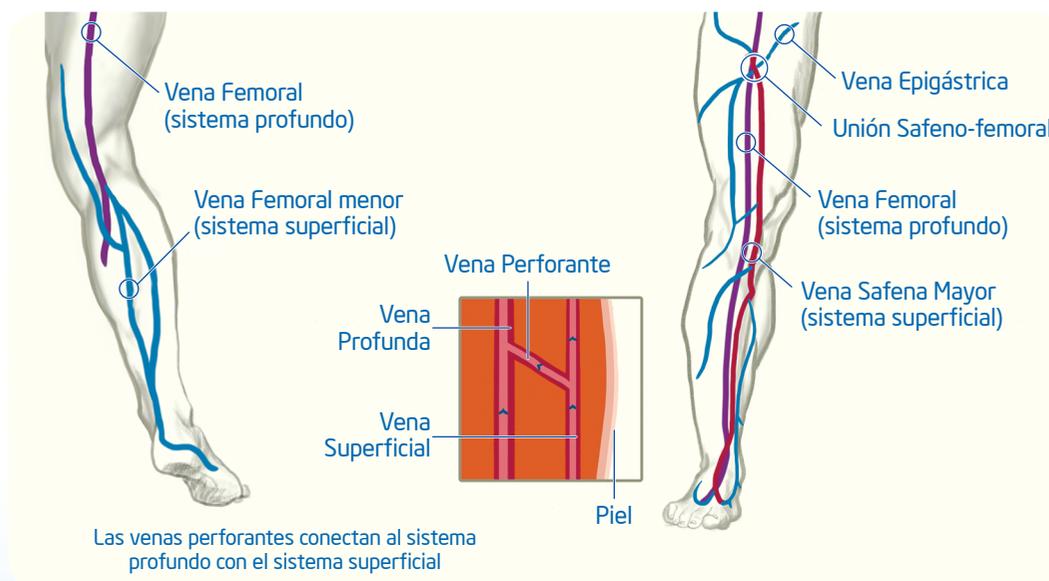
Úlceras venosas

Las úlceras venosas se originan de la insuficiencia venosa, por lo cual es importante hablar de la fisiopatología de esta condición. Hay dos sistemas venosos diferenciados en las extremidades inferiores: el sistema venoso superficial y el profundo, unidos por las venas perforantes. Las venas del sistema superficial están hechas de tejidos distensibles muy delgados. Se disponen en forma de red y presentan variabilidad de localización en cada persona. El sistema venoso profundo esta hecho de paredes más gruesas y menos distensibles; albergan el 90% de la sangre venosa de los miembros inferiores.

Las venas de los miembros inferiores se encargan de movilizar la sangre desde los pies al corazón, ayudadas de las válvulas semilunares enfrentadas, que hacen que el flujo sanguíneo siga una trayectoria ascendente y centrípeta. Adicionalmente, la contracción de los músculos de los miembros inferiores actúa como una bomba de presión sobre las venas que rodean (**Figura 6**).

La insuficiencia venosa es el resultado final del deterioro de la función valvular de las venas, generalmente como consecuencia de

Figura 6. El sistema venoso superficial y el sistema venoso profundo forman una unidad funcional, donde la circulación se realiza en sentido proximal y de la superficie a la profundidad.



una tromboflebitis antigua (**Figura 7**). Es la enfermedad vascular más frecuente, afectando el 30% de la población adulta. Esta condición es cinco veces más frecuente en mujeres.⁶

Al no existir válvulas funcionales, con el ejercicio aumenta la presión venosa pudiendo producir uno o varios de los siguientes síntomas: dolor, sensación de pesadez en miembros inferiores, prurito, edema, calambres, empeoramiento de los síntomas con la bipedestación y calor y mejoría con el descanso y el frío. Las complicaciones que con más frecuencia se observan son las cutáneas y las vasculares que incluyen: dermatitis ocre, hemorragias, tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda, celulitis, úlceras venosas y linfangitis.⁷

Los factores de riesgo para la insuficiencia venosa abarcan antecedentes de trombosis venosa profunda en las piernas, edad, sexo femenino, estatura alta, factores genéticos, obesidad, embarazo, permanecer sentado o de pie por mucho tiempo.⁷

Las úlceras venosas son una de las manifestaciones más severas de la insuficiencia

venosa. Suelen surgir espontáneamente, y tienden a localizarse en la región del maléolo interno. Sin embargo, pueden estar presentes en otras partes de las piernas cuando son originadas por traumas o infecciones.⁸ De un modo general, las úlceras venosas son más superficiales que las úlceras de las piernas secundarias a otras etiologías; los contornos son normalmente irregulares; son extremadamente exudativas; el dolor es, generalmente, variado, mejorando con la elevación del miembro; hay presencia de edema y la evolución es lenta (**Figura 8**).⁹

La evaluación física de la úlcera venosa debe dirigirse al estado vascular, con atención a las señales clínicas específicas de la insuficiencia venosa crónica tales como edema, eczema, hiperpigmentación, hinchazón del tobillo, venas varicosas, lipodermatoesclerosis, dolor y otros.

El CEAP "Clinical - Etiology - Anatomy - Pathophysiology" clasifica la insuficiencia venosa con base a la clínica, etiopatogenia, anatomía patológica y fisiopatología (**Tabla 1**).¹⁰

Esta clasificación está basada en los signos y síntomas de la enfermedad que son importantes

Figura 7. Las várices son dilataciones patológicas e irreversibles de las venas. Son la manifestación externa de la insuficiencia venosa profunda.

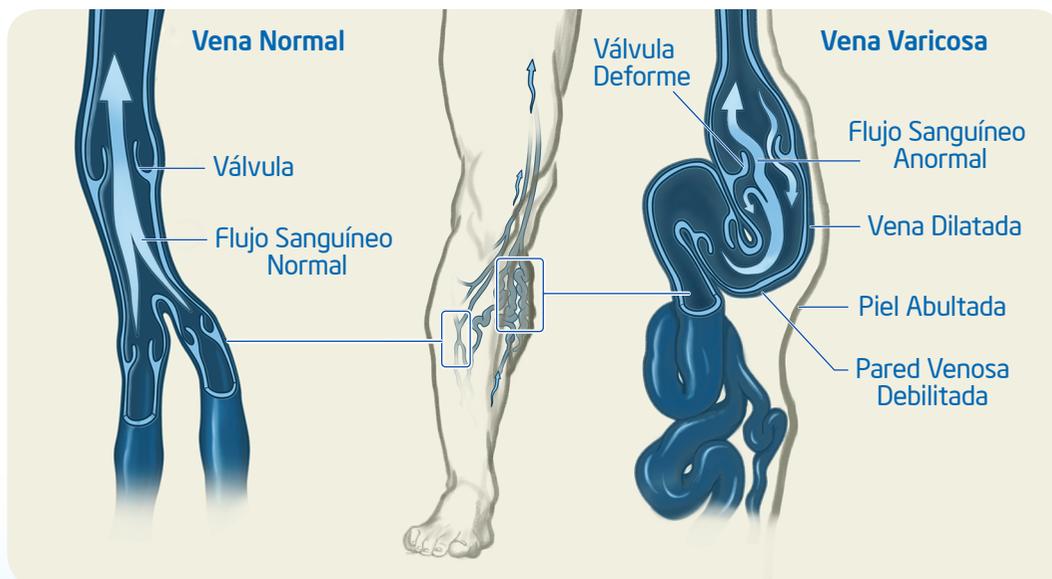


Figura 8. Úlcera venosa en maléolo interno CEAP 6.
Cortesía: Dr. Juan Jaime Atuesta.



para evaluar la probabilidad del desarrollo futuro de una úlcera. De acuerdo a la clínica, podemos clasificar la insuficiencia venosa crónica como se ilustra en la Tabla 1.^{11, 12}

El tratamiento de la úlcera venosa debe ser personalizado, considerando todos los factores individuales y los recursos materiales y humanos de que disponemos, así como las condiciones

socioeconómicas del paciente para la continuidad del tratamiento domiciliario. El resultado de la elección debe evaluarse en relación a las indicaciones, las contraindicaciones, los costos y la eficacia.¹³

La eficacia del tratamiento de las úlceras depende de la eliminación o control de los factores causales, de un adecuado soporte sistémico y de la prescripción de la terapia tópica apropiada, para lo cual es fundamental evaluar al paciente, considerándose su estado general, su estado nutricional, la edad, las enfermedades asociadas, el uso de medicamentos, y las posibles alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas, entre otras.¹⁴

En el caso de la úlcera venosa, el tratamiento debe ampararse en cuatro conductas: tratamiento de la estasis venosa con reposo y terapia compresiva; terapia tópica, con elección de cobertura local que mantenga húmedo y limpio el lecho de la úlcera y sea capaz de absorber el exudado; control de la infección con antibioticoterapia sistémica, conforme con los resultados del Gram, del cultivo y del antibiograma; y la prevención de recidivas.¹⁵

Tabla 1. Clasificación de la CEAP para insuficiencia venosa crónica.

CEAP 0: Sin evidencia clínica de várices.

CEAP 1: Miembros con venas varicosas solamente.

CEAP 2: Miembros con venas varicosas sintomáticas (dolor).

CEAP 3: Várices sintomáticas con edema.

CEAP 4: Miembros varicosos, afectados por lipodermatoesclerosis pero sin úlcera.

CEAP 5: Presencia de úlcera venosa cicatrizada.

CEAP 6: Presencia de úlcera venosa activa.

El Grado de CEAP de la insuficiencia venosa crónica está asociado con un aumento en el número y diámetro de las venas perforantes (VP) de la pantorrilla; la relación con el diámetro es la siguiente:

CEAP 0: VP con un diámetro medio de 2 mm. Rango entre 1-3 mm.

CEAP 2/3: VP con un diámetro medio de 3 mm. Rango entre 2-4 mm.

CEAP 4: VP con un diámetro medio de 4 mm. Rango entre 3-5 mm.

CEAP 5/6: VP con un diámetro medio de 5 mm. Rango entre 5-6 mm.

Úlceras arteriales

Las úlceras arteriales son lesiones que aparecen como consecuencia de un déficit de riego sanguíneo y procesos isquémicos crónicos, siendo la obstrucción arteriosclerótica la causa más importante de los procesos obstructivos arteriales de las extremidades inferiores.¹⁵ Existen dos grandes tipos de úlceras producidas por isquemia: si afectan vasos de gran, mediano y pequeño calibre se denominan úlceras por macroangiopatía; y si afectan capilares, se denominan úlceras por microangiopatía.¹⁶

Estas úlceras presentan, en general, las siguientes características: dolor intenso, tamaño pequeño, profundas, fondo seco y necrótico, ausencia de tejido de granulación, bordes redondeados y definidos, piel circundante pálida y sin vello, y coloración gris, negruzca o amarillenta (**Figura 9**).

La ausencia de pulsos arteriales (pedio, tibial, poplíteo y femoral) junto a las características de las úlceras, constituyen un signo de indudable valor para un correcto diagnóstico, aunque la confirmación tenga que realizarse con exploraciones hemodinámicas.

Debemos tener en cuenta los factores que pueden influir en la aparición de las úlceras arteriales (**Tabla 2**):

Figura 9. Apariencia de úlceras arteriales secundarias a tabaquismo. Cortesía Dr. Juan Jaime Atuesta.



Debemos tener en cuenta también otros factores intrínsecos que predisponen el desarrollo de la enfermedad isquémica, como son la predisposición genética, niveles elevados de anticuerpos anticolágeno I y III, sensibilidad celular a los extractos de colágeno, los niveles de fibrinógeno (factor de riesgo para la trombosis), alteraciones hemorreológicas, una elevación del hematocrito > 10% y la hiperviscosidad plasmática.¹⁵

Dentro de los factores extrínsecos, el tabaco representa el principal factor de riesgo de claudicación intermitente secundaria a arteriopatía oclusiva periférica. La nicotina y el monóxido de carbono son las sustancias que

Tabla 2. Factores relacionados con el desarrollo de úlceras arteriales.

Factores Intrínsecos	Factores Extrínsecos
<p>Trombo</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Émbolo▪ Estenosis▪ Fístula arteriovenosa▪ Diabetes mellitus▪ Dislipidemias▪ Hipertensión arterial	<p>Compresión</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Traumatismo▪ Escaso o nulo ejercicio▪ Consumo de alcohol▪ Tabaco

ejercen una acción más nociva a nivel vascular. La incidencia de úlceras de etiología arterial entre fumadores (más de quince cigarrillos al día) es quince veces superior a los no fumadores.¹⁸

La presencia o no de factores de riesgo extrínsecos es fundamental en el desarrollo de la enfermedad isquémica, por lo que la promoción de hábitos de vida saludables y la modificación de factores de riesgo debe hacerse sobre la población general y, especialmente, en población fumadora, diabética, hipertensa, obesa, con hiperuricemia y/o dislipidemias.

La asociación de dos o más de estos factores incrementa el riesgo de padecer una úlcera arterial. Así, el consumo de tabaco asociado a la diabetes mellitus eleva este riesgo a 3,3, y a 6,3 si además se asocia a hipertensión arterial (HTA).¹⁸

La obstrucción arterial aguda, provocada por embolia o trombosis, no implica la aparición de úlcera arterial. La úlcera de etiología isquémica corresponde a la fase de "Isquemia crónica crítica" que se define como la persistencia de dolor en reposo y/o úlcera en la pierna y/o el pie. Esta isquemia es secundaria a dos tipos de etiología: la arteriosclerosis (98%) y la tromboangitis obliterante (2%). Ambas presentan un patrón inicial inflamatorio que afecta al endotelio y parte de la capa media muscular de las arterias, aunque presentan claros elementos de diferenciación, como pueden ser el patrón anatomopatológico, edad de inicio, morfología y evolución clínica.¹⁵

La presencia de úlcera arterial es considerada la etapa más avanzada de la enfermedad arterial periférica y, por lo tanto, pone en riesgo la viabilidad de la extremidad. Debemos obtener estudios de imagen (angiografía, angiorresonancia, etc.) para considerar la revascularización directa como forma de resolver el origen del problema, además del tratamiento local de la úlcera, como limpieza, manejo de la infección y control de las zonas de apoyo o presión.

El médico especialista en los padecimientos de la circulación (angiólogo y cirujano vascular) es el

encargado directo de la valoración de las úlceras arteriales; debido al peligro inminente que estas representan, él buscará restablecer la circulación de la extremidad. De su criterio dependerá si se realiza un bypass, manejo endovascular, o en los casos de mayor gravedad y que ponen en riesgo la vida, la amputación de la extremidad.¹⁹

Úlcera diabética

Los problemas en los pies son una causa importante de morbilidad en los pacientes con diabetes mellitus. El riesgo de por vida para desarrollar una úlcera del pie en pacientes diabéticos (tipo 1 ó 2) puede ser tan alto como del 25%.²⁰

Figura 10. Características de la úlceras diabética .



Se han identificado varios factores de riesgo que son predictivos de úlceras y amputaciones. El reconocimiento temprano y el manejo de los factores de riesgo son importantes para la reducción de la morbilidad de la ulceración del pie. La mayoría de los factores de riesgo son fácilmente identificables de la historia o el examen físico. Los más importantes son: antecedente de úlceras en el pie, neuropatía diabética, deformidad del pie y enfermedad vascular.²¹

Existen varios sistemas para clasificar el riesgo diseñados para predecir el desarrollo de úlceras del pie en pacientes con diabetes.³⁸ Un sistema,

desarrollado por el Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético, estratifica los pacientes de la siguiente manera:²²

- Grupo 0 - No hay evidencia de la neuropatía.
- Grupo 1 - Neuropatía presente, pero no hay evidencia de deformidad del pie o de enfermedad vascular periférica.
- Grupo 2 - Neuropatía con evidencia de deformidad o enfermedad vascular periférica.
- Grupo 3 - Historia de ulceración del pie o de amputación de otra extremidad.

El tratamiento de las úlceras diabéticas debe orientarse inicialmente a la causa, buscando eliminar los factores causantes de la fricción en los pies. El alivio de la presión plantar puede conseguirse con el reposo en cama, calzado apropiado cuando el reposo no puede ser permanente y evitando apoyar en lo posible el pie.

Además del alivio de la presión, la úlcera debe debridarse con regularidad, con la eliminación del tejido no viable formado alrededor de la úlcera. Esto facilita la formación de una herida con tejido de granulación sano que cura a partir de la base y no meramente a partir de los bordes.

En caso de insuficiencia vascular, el paciente debe ser valorado por un cirujano vascular para que proceda a su evaluación. Esto es particularmente importante en ausencia de signos de curación al cabo de seis semanas. También deben realizarse radiografías para evaluar el pie precozmente, en el curso de la úlcera, y repetirse si estuviera clínicamente indicado; por ejemplo, ausencia de curación o presencia de una infección profunda, para detectar una alteración osteomielítica.²⁴

La actitud habitual consiste en instaurar el tratamiento antibiótico ante la más mínima sospecha clínica de infección. Es probable que la úlcera esté colonizada por múltiples microorganismos, algunos de los cuales son la causa real de una infección invasiva, por lo que los

frotis de la herida suelen proporcionar un beneficio escaso. Se requieren antibióticos de amplio espectro con cobertura aeróbica y anaeróbica, incluyendo estreptococos y estafilococos.²⁵

La hospitalización está indicada cuando no sea posible conseguir el reposo del pie en condiciones ambulatorias con el subsiguiente fracaso de curación, y/o en caso de infección grave sin controlar.

La elección de apósitos para las úlceras en pies diabéticos es incluso más polémica que la elección de antibióticos. Los apósitos secos constituyen todavía la piedra angular del tratamiento de la ulceración en el pie diabético en numerosos servicios. No obstante, se cree que los apósitos activos y los medios húmedos para las heridas poseen ventajas claras sobre los apósitos secos. El apósito apropiado puede también modificarse durante el curso de la úlcera o debido a la presencia de infección.²⁵

También se pueden plantear como opciones terapéuticas los sustitutos de piel humana, el Factor de Crecimiento Epidérmico y el oxígeno hiperbárico.^{26, 27}

Lesiones por Radiación

La radioterapia consiste en la utilización de radiaciones ionizantes como tratamiento de diversas enfermedades, especialmente neoplásicas. Aproximadamente el 50% de los enfermos neoplásicos recibirán radioterapia, bien como terapia única o como coadyuvante a la quimioterapia y cirugía; con fines curativos (cáncer de mama, próstata, laringe, etc.), o paliativo (dolor por metástasis óseas, síndrome de cava superior, metástasis cerebrales, compresión medular, entre otros).²⁸

La radiación impide el crecimiento y división de las células e incluso llega a causar la destrucción de las mismas; cuando se irradia una parte del organismo, se producirá la destrucción de células tanto tumorales como sanas. Las células tumorales crecen y se dividen más rápidamente que las

células sanas; por tanto, son más radiosensibles y no son capaces de reparar las lesiones producidas por la radiación y mueren en mayor cantidad que las células normales. Este efecto diferencial entre ambos tipos celulares es la base biológica que explica cómo la radioterapia es una alternativa terapéutica en el cáncer.²⁹

En radioterapia, la unidad de medida es el Gray (Gy), que es la energía absorbida por unidad de masa; la dosis total varía en función de la intención del tratamiento (radical o paliativa), yendo de 8 a 70 Gy, repartidos en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy (teleterapia) o administrados en dosis única (braquiterapia).³⁰

Hablando de los efectos secundarios de la radioterapia en la piel, se debe mencionar que la dermatitis aguda es el efecto más frecuente de la radioterapia externa, ya que las radiaciones siempre atraviesan la piel. Es más importante en los tumores de mama, pulmón y cabeza y cuello. El eritema inicial puede aparecer en las primeras veinticuatro horas y alcanza un máximo a partir de los 20-40 Gy (segunda-cuarta semana de tratamiento).³¹ Se produce prurito por obliteración de las glándulas sebáceas; existe una depleción de células proliferativas basales, lo que ocasiona una descamación seca. La dermatitis puede mantenerse en estos cambios o bien evolucionar a un siguiente estadio con dolor y edema, continuar su evolución a dermatitis húmeda con vesículas o ampollas o incluso a ulceraciones, hemorragias y necrosis que exijan, excepcionalmente, la suspensión temporal de la radioterapia.³² El tratamiento, además de analgésicos, antiinflamatorios y antihistamínicos para paliar el dolor y el prurito, se realiza con cremas emolientes, apósitos vaselinados, pomada básica o ungüento emulsionado acuoso. En ocasiones se puede requerir antibióticos orales, parenterales o tópicos.³³

Otros menos frecuentes incluyen el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson cuando se administra la radioterapia conjuntamente a la toma de ciertos fármacos (antiepilépticos, antineoplásicos, metotrexate,

simvastatina, antituberculostáticos). Estos mismos fármacos pueden también, al ser administrados incluso años después del tratamiento radioterápico, provocar una recidiva de la dermatitis aguda (recall dermatitis).³⁴

La dermatitis crónica ocurre tras un período de latencia que puede oscilar entre dos y diez años: la piel se vuelve delgada y vulnerable, con telangiectasias, hiper o hipopigmentación, la proliferación del tejido conectivo conduce a la fibrosis actínica, pequeños traumatismos provocan ulceraciones de difícil cicatrización. El tratamiento, excluyendo los corticoides, es el mismo del de la dermatitis aguda y también se utiliza la orgoteína.³⁵

Otro de los efectos adversos de la radioterapia que afecta el sistema tegumentario es la alopecia, que se produce por la afectación de las células del folículo piloso. Sólo se afecta el área irradiada de manera total o parcial, y es irreversible por encima de los 50 Gy. Con dosis menores, el pelo puede reaparecer tras el tratamiento, ocasionalmente de textura y color diferente al original.³⁰

Lesiones por Extravasación de Citostáticos

La extravasación de citostáticos se define como la salida no intencionada de un fármaco citostático durante su administración intravenosa hacia los espacios perivascular y subcutáneo.³⁶ Sus consecuencias clínicas pueden ir desde el dolor local hasta la necrosis que podría llegar a causar pérdida de la función del miembro afectado. Así pues, cada caso de extravasación debería ser tratado como una urgencia médica.

Generalmente, los citostáticos se clasifican -según su capacidad potencial de agresión tisular una vez extravasados- en vesicantes, irritantes y no agresivos (o no vesicantes). Los citostáticos vesicantes son aquellos capaces de causar necrosis tisular; los irritantes, los que provocan únicamente irritación local sin progresar a necrosis; y los no agresivos, los que no causan problemas de importancia cuando se extravasan. La gravedad y extensión del daño producido

depende además de la cantidad de citostático extravasado y de las características de sus excipientes.³⁶

La extravasación es un accidente oncológico cuya incidencia exacta se desconoce. Se ha descrito que varía entre el 0,1 y el 6%,³⁷⁻³⁹ aunque su incidencia real podría ser mucho menor, no superando el 0,5% en estudios recientes.³⁸

Los agentes irritantes se caracterizan por producir reacción inflamatoria, en forma de dolor, escozor y signos de flebitis en la zona de inyección o a lo largo de la vena de infusión.³⁸ Por lo general, los agentes irritantes y vesicantes inducen, con el tiempo, esclerosis e hiperpigmentación de la vena de inyección. Pese a los signos inflamatorios, no llega a producirse necrosis tisular. Los síntomas persisten durante poco tiempo, y suelen curar sin dejar secuelas. Por otra parte, los agentes vesicantes se caracterizan por producir un daño tisular más intenso y duradero, incluyendo la necrosis tisular de la zona afectada (**Figura 11**). Inicialmente, las manifestaciones de la extravasación de un agente vesicante son poco evidentes, por lo que pueden pasar inadvertidas. Los signos y síntomas iniciales consisten en escozor, eritema e hinchazón de la zona de infusión. Pasados unos días la reacción inflamatoria se incrementa, con aumento del eritema y el edema y aparece dolor que se intensifica a la presión. Posteriormente se manifiesta la necrosis tisular, con la aparición de ampollas y escaras en la zona de extravasación.⁴⁰ Cuando la cantidad de líquido extravasado ha sido escasa, los síntomas y signos desaparecen a las pocas semanas.⁴¹ Sin embargo, en los casos en los que la cantidad extravasada es abundante, se forma una escara necrótica amarillenta que llega a ulcerarse y que persiste durante mucho tiempo, incluso meses. La úlcera no suele mostrar tendencia a la granulación ni a la reepitelización.⁴² En los casos más graves pueden afectarse estructuras profundas como tendones, vasos o nervios, y si no son adecuadamente tratadas, pueden dejar secuelas cicatrizales graves tales como síndromes de compresión nerviosa,

contractura de articulaciones, daño neurológico irreversible, distrofias simpáticas reflejas, etc. Otra complicación descrita es el desarrollo de neoplasias epiteliales en las cicatrices de extravasación.⁴³

Figura 11. Placa eritematoviolácea mal delimitada cerca de la flexura del brazo, secundaria a extravasación de citostático vesicante. (Tomada de Alfaro-Rubio) 2006. ³⁸



El daño tisular ocasionado por la extravasación de un agente citostático vesicante ocurre por diferentes mecanismos. Uno de ellos resulta de la capacidad que tienen algunos de estos agentes, como las antraciclinas (Doxorrubicina), para unirse a los ácidos nucleicos.

Estos se absorben localmente y ocasionan la muerte directa de las células. Después las células muertas liberan el agente citostático no metabolizado, que es absorbido por las células en vecindad y ocasiona la muerte de estas por un fenómeno de endocitólisis. Este proceso repetitivo origina un daño tisular crónico y progresivo en el que se pueden detectar concentraciones elevadas del agente citostático en los tejidos cercanos a la extravasación semanas e incluso meses después de esta.

El otro mecanismo se explica a partir de los citostáticos que no se unen al ADN, como los alcaloides de la vinca. Estos agentes pueden sufrir metabolismo y aclaramiento celular, limitando así el grado de daño tisular que ocasionan tras su extravasación y, además, son más fácilmente neutralizables con antídotos.³⁹

Aparte de las complicaciones locales secundarias a la necrosis tisular, pueden producirse también celulitis, formación de abscesos e incluso compromiso sistémico. Así mismo, se han descrito complicaciones tardías tales como fenómenos de evocación y desarrollo de cáncer cutáneo en la zona de extravasación.⁴³

La reducción del riesgo de extravasaciones se basa en la prevención mediante protocolos normalizados de trabajo, con el fin de asegurar una técnica de administración de quimioterapia óptima, y en la instauración de los accesos venosos centrales, aunque estas medidas no eliminan totalmente el riesgo.⁴¹

En el caso de sospechar una extravasación, se adoptará inmediatamente una serie de medidas iniciales generales y, después, se aplicará un tratamiento específico, si lo hubiera. En primera instancia, se deberá parar la infusión, aspirar a través de la aguja de infusión el posible fármaco residual del espacio extravascular, retirar la aguja y mantener la extremidad elevada. Las medidas específicas pueden comprender medidas físicas como la aplicación local de frío o calor seco y/o tratamiento farmacológico como el uso de antídotos según el caso. En caso de fracaso de estas medidas, se deberá valorar la intervención quirúrgica reparadora.⁴⁴

Quemaduras

Otro tipo de lesiones cutáneas de gran prevalencia, y que merecen ser mencionadas, son las quemaduras. En la mayor parte de los países desarrollados son una causa importante de muerte accidental, tan solo superada por la violencia y los accidentes de automóviles.⁴⁵

Reciben el nombre de quemaduras las lesiones tisulares de origen térmico producidas por agentes físicos, químicos o biológicos que actúan con intensidad y persistencia suficientes como para producir dichas lesiones en un grado variable.

Las quemaduras pueden producir distintos tipos de lesiones, desde eritema local hasta la

destrucción completa del organismo, dependiendo de la intensidad y persistencia del agente causal.

Las fuentes productoras de quemaduras han aumentado con los desarrollos sociales y tecnológicos: desde el fuego y los agentes biológicos, que fueron los primeros, hasta los diferentes agentes físicos y químicos utilizados en la actualidad, tanto en la práctica civil como militar; se incluye también la energía nuclear (**Tabla 3**).

Tabla 3. Causas productoras de quemaduras⁴⁶

- Físicas
 - Térmicas
 - Fuego o llama (33%): producidos por la combustión de sólidos, líquidos o gases, minerales o vegetales en ignición, explosiones
 - Escaldaduras (30%): líquidos calientes (contacto o inmersión, vapor)
 - Contacto (15%): objeto o sustancia caliente
 - Frío: congelación
 - Eléctricas (5%)
 - Atmosférica
 - Médica
 - Industrial
 - Accidental
- Radioactivas
 - Energía radiante (1%)
 - Radiación solar
 - Radiación iónica
 - Rayos ultravioletas e infrarrojos
- Químicas (6%)
 - Cáusticos
 - Ácidos y álcalis
 - Fósforo
- Biológicas
 - Seres vivos: algas, peces eléctricos, ofidios, insectos.

Lo importante en el reconocimiento de la profundidad de una quemadura es poder establecer la cantidad de elementos epiteliales indemnes y capaces de regenerar la cubierta tegumentaria. Las clasificaciones más utilizadas han sido las de Kirschbaum y la de Benaim.

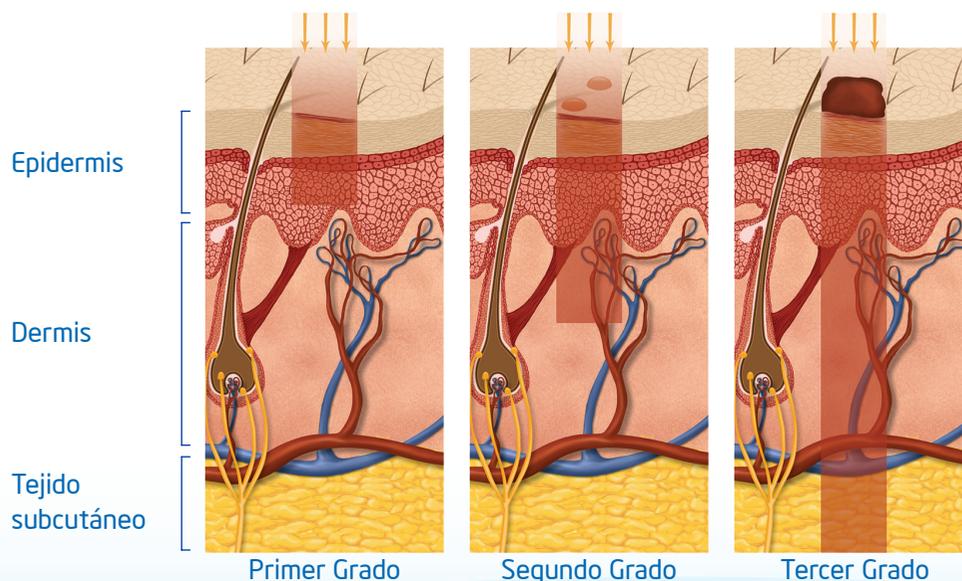
A partir de ellas, la *American Burn Association* ha propuesto una clasificación, más precisa, destinada a determinar con mayor exactitud la profundidad de las quemaduras (**Figura 12**).

- *Superficial o de Primer Grado*: este tipo de lesión afecta exclusivamente la epidermis. Se caracteriza por la presencia de eritema con flictenas pequeñas intraepidérmicas. La lesión es seca y dolorosa al tacto. En la histología se observa la destrucción de las capas superficiales, manteniéndose intacto el estrato de Malpighi. La regeneración es *ad integrum* sin secuelas.
- *Espesor superficial parcial o de Segundo Grado*: involucra la destrucción de la capa epidérmica y no más que el tercio superior de la dermis. Los microvasos que perfunden esta área están lesionados, ocasionando la pérdida de grandes cantidades de plasma. Es característica la producción de ampollas.

La herida resultante es rosada, húmeda y muy dolorosa, debido a que las terminales nerviosas quedan expuestas al aire. El flujo sanguíneo remanente es adecuado y el riesgo de infección es bajo. A pesar de la pérdida de toda la epidermis, la zona de lesión es relativamente pequeña y la cicatrización es rápida, produciéndose en una a dos semanas. No se forman cicatrices, excepto que se produzca una infección importante.

- *Espesor profundo parcial o de Tercer Grado*: destrucción de la epidermis y la mayor parte de la dermis; se conservan algunos folículos pilosos y glándulas sebáceas y sudoríparas. La reepitelización es lenta, pudiendo requerir meses. En general, no se forman ampollas debido a que la capa dérmica remanente es fina y se adhiere a los tejidos viables, formando una escara. La herida aparece blanca y seca. El flujo sanguíneo está comprometido, lo que hace que la zona sea vulnerable a la infección y susceptible de convertirse en una lesión mas severa. El dolor es escaso debido a que las terminales nerviosas están destruidas. Estas lesiones cicatrizan en cuatro a diez semanas, a veces más. La causa más común es un contacto directo con una fuente de calor; muchas quemaduras químicas también corresponden a este grado.

Figura 12. Clasificación del tipo de quemaduras.



El manejo del paciente quemado debe realizarse por parte de un equipo interdisciplinario, que puede estar compuesto por médicos generales, especialistas (oftalmólogos, otorrinolaringólogos, cirujanos generales, cirujanos plásticos, psiquiatras, etc.), enfermeras y personal auxiliar, nutricionistas, psicólogos, entre otros.

El abordaje curativo de las quemaduras apropiadamente dichas dependerá de múltiples factores, como la edad del paciente, el porcentaje de área corporal y la severidad de la quemadura, la localización, el compromiso de otros sistemas orgánicos aparte del tegumentario, las comorbilidades, etc. De manera invariable, se velará por brindar un óptimo manejo analgésico, limpieza y debridamiento de las quemaduras, cubrimiento con ungüentos antibióticos y cicatrizantes, soporte nutricional, manejo antibiótico, y en los casos más severos, manejo quirúrgico.

Proceso de cicatrización

La cicatrización de las heridas o úlceras es un proceso dinámico e interactivo que implica mediadores solubles, las células sanguíneas, la matriz extracelular y las células del parénquima. Independiente del tipo de herida y de la extensión de la misma, el proceso de cicatrización discurre en fases que se sobreponen en el tiempo, fuertemente relacionadas entre sí (**Figura 13**). La subdivisión en fases está orientada a las modificaciones morfológicas básicas que se producen durante el proceso de reparación. El

proceso de cicatrización se divide en tres fases: inflamatoria, proliferativa y de remodelación o diferenciación tisular.⁴⁷

La fase **inflamatoria/exudativa** se inicia en el momento en que se produce la herida o pérdida de continuidad y su duración es aproximadamente de tres días, dependiendo de las condiciones fisiológicas. Las primeras reacciones vasculares y celulares consisten en la coagulación y la hemostasia y concluyen después de haber transcurrido aproximadamente 10 minutos.

La lesión tisular provoca la ruptura de los vasos sanguíneos y la extravasación de los componentes sanguíneos. El coágulo de sangre restablece la hemostasia y proporciona una matriz extracelular provisional para la migración celular (**Figura 14**). Las plaquetas no sólo facilitan la formación del tapón hemostático sino que también secretan varios mediadores, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, que atrae y activa macrófagos y fibroblastos. También participan en el proceso numerosos mediadores vasoactivos y factores quimiotácticos que se generan a través de la cascada de la coagulación, la activación de la vía del complemento y por las células del parénquima lesionadas. Estas sustancias reclutan leucocitos inflamatorios al sitio de la lesión.⁴⁸

Por medio de la dilatación vascular y un aumento de la permeabilidad vascular se consigue intensificar la exudación de plasma sanguíneo en el intersticio. Con ello se fomenta la migración de

Figura 13. Fases del proceso de cicatrización. Las fases se sobreponen entre sí, conformando procesos íntimamente relacionados.

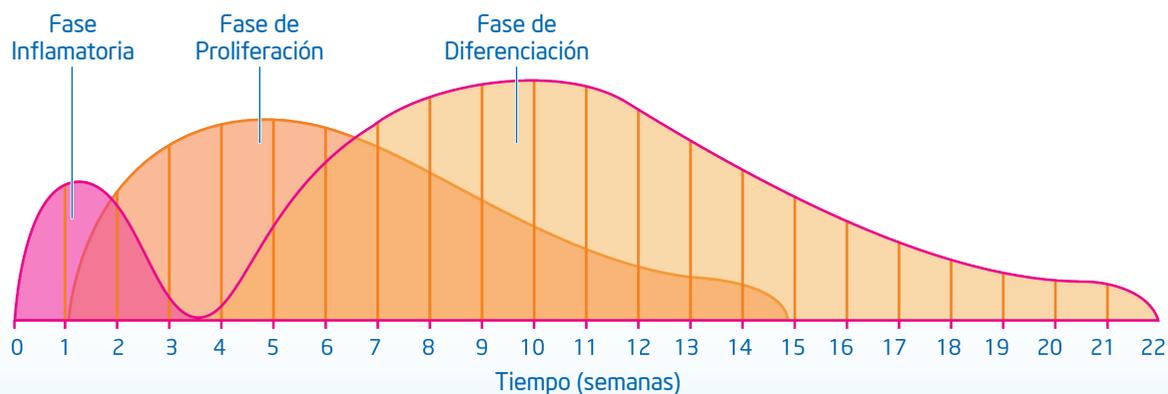
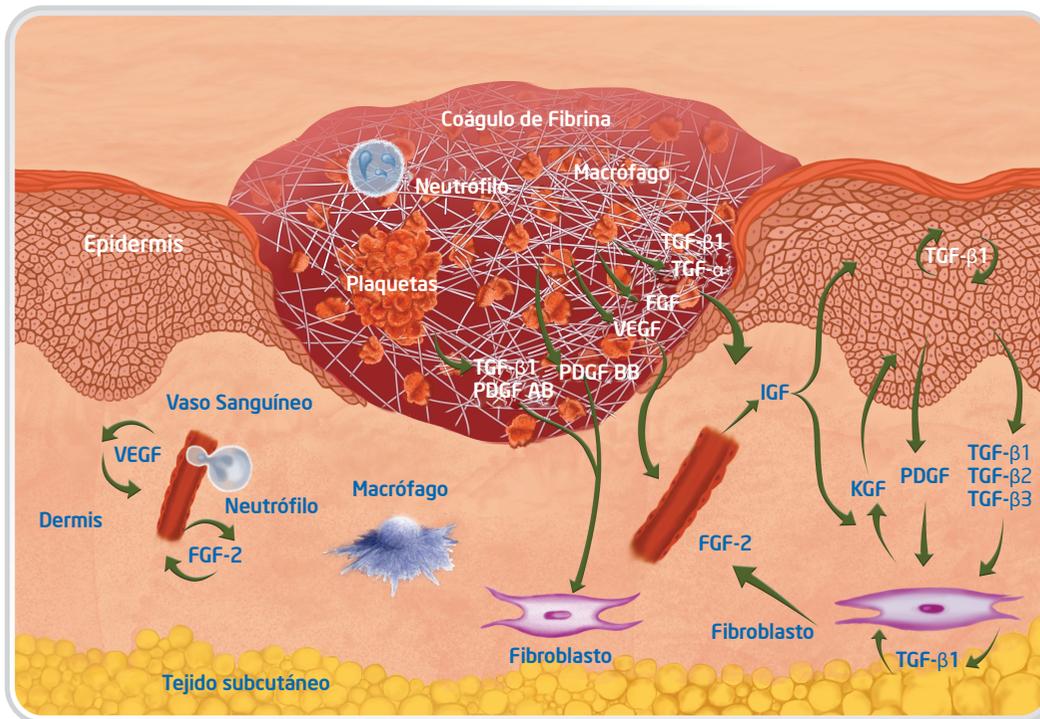


Figura 14. Herida cutánea tres días después de haberse generado la lesión. La imagen muestra la importancia de los factores de crecimiento (TGF) en el proceso de cicatrización. Los TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3 denotan la transformación del factor de crecimiento β 1, β 2 y β 3, respectivamente; TGF- α : factor de crecimiento transformante α ; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; PDGF, PDGF AB, BB y PDGF: factores de crecimiento derivado de plaquetas; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; y KGF: factor de crecimiento de queratinocitos.⁴⁷



los leucocitos hacia la zona de la herida, sobre todo de granulocitos, macrófagos y neutrófilos, cuya función prioritaria consiste en limpiar y proteger la herida de posibles infecciones a través de la fagocitosis. Al mismo tiempo liberan mediadores bioquímicamente activos, que activan y estimulan células de gran importancia para la siguiente fase del proceso curativo de la herida. Los macrófagos juegan un papel clave en esta fase. Su numerosa presencia cobra importancia decisiva para el desarrollo de la curación de la herida.⁴⁹

En la fase **proliferativa** predomina la proliferación celular con el fin de alcanzar la reconstitución vascular y de volver a rellenar la zona defectuosa mediante el tejido granular. Esta fase comienza aproximadamente a partir del cuarto día desde que se produjo la herida; las condiciones necesarias ya han sido previamente establecidas

en la fase inflamatoria: los fibroblastos ilesos de los tejidos colindantes pueden migrar al coágulo y a la red de fibrina que han sido formados mediante la coagulación sanguínea y utilizarlos como matriz provisional, las citocinas, y los factores de crecimiento estimulan y regulan la migración y proliferación de las células encargadas de la reconstitución de tejidos y vasos.⁵⁰

La reconstitución vascular se inicia desde los vasos intactos que se encuentran en el borde de la herida. Gracias a la estimulación de los factores de crecimiento, las células de la capa epitelial que revisten las paredes vasculares están capacitadas para degradar su membrana basal, para moverse y proceder a migrar a la zona lesionada y al coágulo sanguíneo colindante. A través de sucesivas divisiones celulares en este lugar se origina una figura canaliculada, la cual se vuelve a dividir en

su final adquiriendo una forma de botón. Estos botones vasculares individuales crecen uno encima de otro y se unen formando asas vasculares, que a su vez se seguirán ramificando, hasta que se encuentren con un vaso aún mayor en el que puedan finalmente desembocar (**Figura 15**).⁵¹

La epitelización de las heridas comienza dentro de las primeras horas después de generada la lesión (**Figura 16**). Al mismo tiempo, las células se someten a modificaciones fenotípicas que incluyen la retracción de tonofilamentos intracelulares; la disolución de la mayoría de los desmosomas intercelulares, que proporcionan conexiones físicas entre las células; y la formación de filamentos de actina citoplásmica periféricos, que permiten el movimiento celular.⁵² Además, las células epidérmicas y dérmicas ya no se adhieren unas a otras, a causa de la disolución de los hemidesmosomas entre la epidermis y la membrana basal, que permite el movimiento lateral de células epidérmicas. La expresión de los receptores de integrina en las células epidérmicas les permite interactuar con una variedad de proteínas de la matriz extracelular (por ejemplo, fibronectina y vitronectina) que se intercalan con colágeno tipo I del estroma en el margen de la herida y con el coágulo de fibrina.⁵³ Las células epidérmicas que migran diseccionan la herida, separando escaras del tejido viable.

La degradación de la matriz extracelular depende de la producción de colagenasa por parte de las células epidérmicas,⁵⁴ así como la activación de la plasmina por el activador de plasminógeno producido por las células epidérmicas.⁵¹

Uno o dos días después de la lesión, las células epidérmicas en el borde de la herida comienzan a proliferar detrás de las células que migran activamente (**Figura 16**). Los estímulos para la migración y proliferación de las células de la epidermis durante la reepitelización no se han determinado, pero existen varias posibilidades. La ausencia de células vecinas en el margen de la herida (el efecto "borde libre") puede indicar tanto la migración y proliferación de las células epidérmicas. La liberación local de factores de crecimiento y aumento de la expresión de los

receptores del factor de crecimiento también puede estimular estos procesos. También se deben considerar el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante α y el factor de crecimiento de queratinocitos.⁵⁵

En interdependencia temporal con la reconstitución vascular, a partir del cuarto día de producirse la herida comienza a "rellenarse" la zona defectuosa mediante nuevo tejido. Se desarrolla el denominado tejido granular, cuya formación es iniciada preponderantemente por los fibroblastos. Estos producen, por una parte, colágeno que madura fuera de las células hasta transformarse en una fibra y le otorga su resistencia al tejido, y por otra, proteoglicanos que constituyen la sustancia básica de tipo gelatinoso del espacio extracelular.⁵⁶

Los fibroblastos proceden principalmente de los tejidos locales lesionados y son atraídos por quimiotaxis. Los aminoácidos actúan como sustrato nutritivo y se forman durante la degradación del coágulo sanguíneo. De forma simultánea, los fibroblastos utilizan la retícula de fibrina que se formó durante la coagulación sanguínea como matriz para la formación de colágeno. Así pues, los fibroblastos migran al sector de la herida cuando se hallan disponibles los aminoácidos de los coágulos disueltos y se halla despejado el tejido necrótico de la herida. Si por el contrario existiesen todavía hematomas, tejido necrótico, cuerpos extraños y bacterias, se retrasarán tanto la reconstitución vascular como la migración de fibroblastos. El alcance de la granulación se corresponde de forma directa con la envergadura de la coagulación sanguínea y la dimensión del incidente inflamatorio, incluido el debridamiento endógeno llevado a cabo con la ayuda de la fagocitosis.⁵⁷

En la fase de **remodelación** o **diferenciación**, el colágeno es remodelado y realineado a lo largo de las líneas de tensión; las células que no se requieren más son removidas por apoptosis.

La fase de maduración puede durar un año o más, dependiendo del tamaño de la herida y si esta inicialmente fue cerrada o dejada abierta.

Figura 15. Los vasos sanguíneos se ven surgiendo desde el coágulo de fibrina. Las proteinasas son necesarias para el movimiento celular. La abreviatura de u-PA denota activador de plasminógeno de tipo uroquinasa; MMP-1, 2, 3 y 13, metaloproteinasas de matriz 1, 2, 3 y 13 (colagenasa 1, gelatinasa A, estromelisinina 1 y colagenasa 3, respectivamente); y t-PA, activador del plasminógeno tisular.⁴⁷

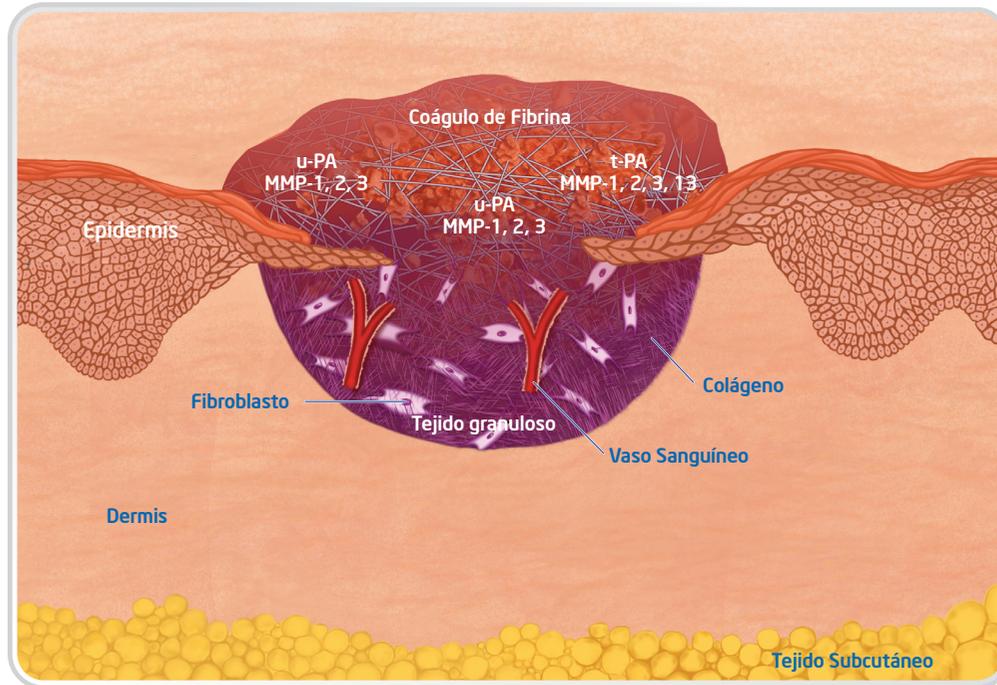
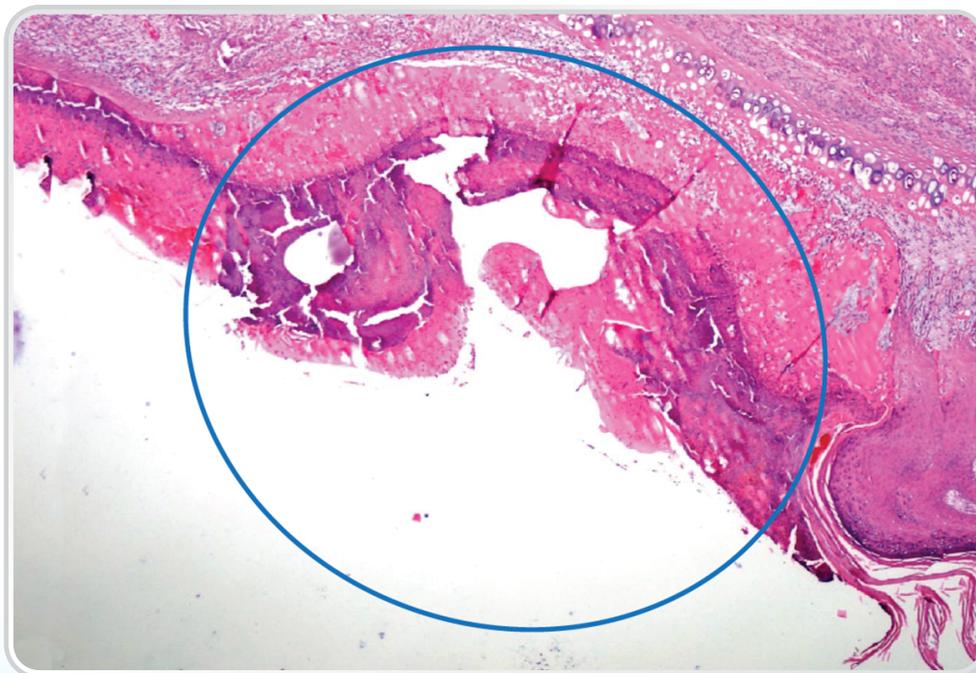


Figura 16. Microfotografía que muestra el proceso de reepitelización de una lesión cutánea, el borde del círculo muestra el avance de las células epidérmicas.



Durante la maduración, el colágeno tipo III, que es prevalente durante la proliferación, se degrada gradualmente y a cambio se deposita colágeno tipo I, que es más fuerte. Así, la fuerza tensil de la herida se incrementa a un 50% del tejido normal por los tres meses de la herida y al final alcanza una fuerza tensil hasta de un 80% del tejido normal.⁵⁸ Como la actividad se reduce, la cicatriz entonces pierde su apariencia eritematosa ya que los vasos sanguíneos son removidos por apoptosis.⁵⁹

La contracción de la herida implica una interacción compleja entre las células, la matriz extracelular y las citocinas. Durante la segunda semana de la curación, los fibroblastos asumen un fenotipo de miofibroblastos que se caracterizan por grandes haces de microfilamentos de actina. Su aparición indica el inicio de la compactación del tejido conectivo y la contracción de la herida. La contracción requiere estimulación mediante el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ o $\beta 2$, el factor de crecimiento epidérmico, y de la fijación de los fibroblastos a la matriz de colágeno a través de receptores de la integrina, y entrecruzamiento entre los haces individuales de colágeno.⁶⁰

La remodelación del colágeno durante la transición de tejido de granulación a la cicatriz es dependiente de la síntesis continua y el catabolismo de colágeno a una velocidad baja. La degradación del colágeno en la herida se controla por varias enzimas proteolíticas denominadas metaloproteinasas de la matriz, que son secretadas por los macrófagos, las células epidérmicas y las células endoteliales, así como los fibroblastos.⁶¹

Las heridas ganan sólo un 20% de su resistencia final en las primeras tres semanas, tiempo durante el cual el colágeno fibrilar se ha acumulado de manera rápida y ha sido remodelado por la contracción de la herida. A partir de entonces, la velocidad a la que las heridas ganan resistencia a la tracción es lenta, reflejando un ritmo mucho más lento de acumulación de colágeno y un aumento en el número de enlaces cruzados intermoleculares. Sin embargo, las cicatrices nunca alcanzan la misma resistencia a la ruptura comparadas con la piel sana.⁶²

El proceso de cicatrización es complejo y frágil; por tanto, es susceptible de ser interrumpido y de fallar, llevando a la formación de heridas crónicas que no cicatrizan, o a cicatrización patológica como las cicatrices queloides.

La gran mayoría de las heridas o úlceras cicatrizan sin dificultad, pero algunas están sujetas a factores que impiden la cicatrización, aunque si se detectan y manejan adecuadamente, la herida finalmente cicatrizará. Una minoría de heridas, entonces, no cicatrizarán y se harán crónicas. Son muchos los factores que pueden contribuir a esto, entre los que se cuentan la diabetes mellitus, la enfermedad arterial o venosa, la obesidad, la edad avanzada, el tabaquismo y la infección.⁴⁸

Referencias

1. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care*. 2009;18(4):154-61.
2. Smeltzer SC, Bare BG, Brunner LS, Suddarth DS. *Enfermería medicoquirúrgica*: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
3. Jiménez C. Curación avanzada de heridas. *Rev Colomb Cir*. 2008;23(3):146-55.
4. DE AC. GUIA DE INTERVENCION EN ENFERMERIA BASADA EN LA EVIDENCIA CIENTIFICA.
5. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg*. 1995;21(4):635-45.
6. Cornu-Thenard A, Boivin P, Baud JM, De Vincenzi I, Carpentier PH. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994;20(5):318-26.
7. Langer RD, Ho E, Denenberg JO, Fronck A, Allison M, Criqui MH. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1420-4.
8. Yamada BFA, Santos V. *Insuficiencia Venosa Crônica. Insuficiencia Venosa Crônica*. 2005.
9. Blanes L. *Tratamiento de feridas. Cirugía vascular: guía ilustrado São Paulo*. 2004.
10. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ricci A, Dugall M, Errichi BM, Vasdekis S, et al. Endovascular sclerotherapy,

- surgery, and surgery plus sclerotherapy in superficial venous incompetence: a randomized, 10-year follow-up trial--final results. *Angiology*. 2000;51(7):529-34.
11. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, Clement D, Norgren L, Baccaglioni U, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. *Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies*. *Int Angiol*. 1999;18(2):83-102.
 12. Stuart WP, Adam DJ, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. The relationship between the number, competence, and diameter of medial calf perforating veins and the clinical status in healthy subjects and patients with lower-limb venous disease. *J Vasc Surg*. 2000;32(1):138-43.
 13. Mandelbaum SH, Di Santis ÉP, Mandelbaum MHSA. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte I Cicatrization: current concepts and auxiliary resources-Part I. *An Bras Dermatol*. 2003;78(4):393-410.
 14. Guimarães Barbosa J, Nogueira Campos L. Directrices para el tratamiento de úlcera venosa. *Enfermería global*. 2010;9(3).
 15. Marinell J. Úlceras de la extremidad inferior: Editorial Glosa, SL; 2005.
 16. Arboix M, Torra J, Rueda J. Manual de formación sobre el cuidado de las heridas crónicas.[Web en Internet]. Unidad interdisciplinaria de heridas del Consorci Sanitari de Terrasa. Laboratoris Indas, SA. 2004.
 17. Stacey MC. Investigation and treatment of chronic venous ulcer disease. *ANZ J Surg*. 2001;71(4):226-9.
 18. Soldevilla J, Torra J, Rueda J, Arboix M. Etiopatogenia de las úlceras vasculares. Soldevilla JJ Torra JE(eds) *Atención Integral de las Heridas Crónicas Madrid: SPA*. 2004.
 19. Schep G, Bender MH, van de Tempel G, Wijn PF, de Vries WR, Eikelboom BC. Detection and treatment of claudication due to functional iliac obstruction in top endurance athletes: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9305):466-73.
 20. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-85.
 21. Cheer K, Shearman C, Jude EB. Managing complications of the diabetic foot. *Bmj*. 2009;339:b4905.
 22. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;45(5 Suppl):S1-66.
 23. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S181-7.
 24. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 2:S104-14.
 25. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, Wong JB, Kaplan S, Sullivan L, et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. *Jama*. 1995;273(9):712-20.
 26. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg*. 2008;47(6):515-9.
 27. Edmonds M, Bates M, Doxford M, Gough A, Foster A. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16 Suppl 1:S51-4.
 28. Symonds RP. Recent advances: Radiotherapy. *Bmj*. 2001;323(7321):1107-10.
 29. Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svoboda V, Alberti W, Herrmann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2001;61(3):233-46.
 30. Verdú Rotellar J, Algara López M, Foro Arnalot P, Domínguez Tarragona M, Blanch Mon A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *Medifam*. 2002;12(7):16-33.
 31. Porock D, Nikolett S, Kristjanson L. Management of radiation skin reactions: literature review and clinical application. *Plast Surg Nurs*. 1999;19(4):185-92, 223; quiz 191-2.
 32. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol*. 2001;59(3):237-45.
 33. Arias CF. La regulación de la protección radiológica y la función de las autoridades de salud. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(2/3):188-97.
 34. Ruiz Villaverde R, Juez Martel I, Fernández Bardisa H, Blasco Melguizo J, Barco Berrón SD, Garda Puche

- J. Necrosis epidérmica tóxica postradioterapia. *Oncología*. 2001;24(7):39-43.
35. Algara M, Valls A, Ruiz V, Jaume M, Lacruz M, Foro P. [Half-body irradiation. Palliative efficacy and predictive factors of response in 78 procedures]. *Med Clin (Barc)*. 1994;103(3):85-8.
 36. Mader I, Furst-Weger PR, Mader RM, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer SM, Twisselmann B. *Extravasation of cytotoxic agents*: Springer; 2010.
 37. Conde-Estevez D, Mateu-de Antonio J. Treatment of anthracycline extravasations using dexrazoxane. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(1):11-7.
 38. Alfaro-Rubio A, Sanmartín O, Requena C, Llombart B, Botella-Estrada R, Nagore E, et al. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. *Actas Dermosifiliográficas*. 2006;97(3):169-76.
 39. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004;15(6):858-62.
 40. Kerker BJ, Hood AF. Chemotherapy-induced cutaneous reactions. *Semin Dermatol*. 1989;8(3):173-81.
 41. Rudolph R, Larson DL. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review. *J Clin Oncol*. 1987;5(7):1116-26.
 42. San Angel F. Current controversies in chemotherapy administration. *J Intraven Nurs*. 1995;18(1):16-23.
 43. Lauvin R, Miglianico L, Hellegouarc'h R. Skin cancer occurring 10 years after the extravasation of doxorubicin. *N Engl J Med*. 1995;332(11):754.
 44. Ajani JA, Dodd LG, Daugherty K, Warkentin D, Ilson DH. Taxol-induced soft-tissue injury secondary to extravasation: characterization by histopathology and clinical course. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(1):51-3.
 45. Valdés L, Castro P, Callejo H, Martínez G, Goinechea G, Jordan R. *Manual para la prevención de accidentes y manejo del lesionado*. UNICEF. MINSAP La Habana; 2003.
 46. Ferraina P, Oria A. *Cirugía de Michans: El ateneo*; 2000.
 47. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341(10):738-46.
 48. Clark RA. *The molecular and cellular biology of wound repair*: Springer; 1996.
 49. Heldin CH, Westermarck B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1283-316.
 50. DiPietro LA. Angiogenesis and scar formation in healing wounds. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):87-91.
 51. Bugge TH, Kombrinck KW, Flick MJ, Daugherty CC, Danton MJ, Degen JL. Loss of fibrinogen rescues mice from the pleiotropic effects of plasminogen deficiency. *Cell*. 1996;87(4):709-19.
 52. Goliger JA, Paul DL. Wounding alters epidermal connexin expression and gap junction-mediated intercellular communication. *Mol Biol Cell*. 1995;6(11):1491-501.
 53. Clark RA. Fibronectin matrix deposition and fibronectin receptor expression in healing and normal skin. *J Invest Dermatol*. 1990;94(6 Suppl):128s-34s.
 54. Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, Krane SM, Welgus HG, Parks WC. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol*. 1997;137(6):1445-57.
 55. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Georgiadis GS. Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2012;24(1):37-44.
 56. Vaalamo M, Mattila L, Johansson N, Kariniemi AL, Karjalainen-Lindsberg ML, Kahari VM, et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol*. 1997;109(1):96-101.
 57. Hinz B, Gabbiani G. Cell-matrix and cell-cell contacts of myofibroblasts: role in connective tissue remodeling. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):993-1002.
 58. Pedersen G, Moeller K. *Wound Healing Article*.
 59. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1998;30(9):1019-30.
 60. Woodley DT, Yamauchi M, Wynn KC, Mechanic G, Briggaman RA. Collagen telopeptides (cross-linking sites) play a role in collagen gel lattice contraction. *J Invest Dermatol*. 1991;97(3):580-5.
 61. MIGNATTI P, RIFKIN DB, WELGUS HG, PARKS WC. *Proteinases and Tissue Remodeling. The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. 1996:427.
 62. Verhaegen PD, van Zuijlen PP, Pennings NM, van Marle J, Niessen FB, van der Horst CM, et al. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen*. 2009;17(5):649-56.

MÓDULO 3

Hebermin®

Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante / Sulfadiazina de Plata



Descripción

Cada 100 g de **Hebermin®** Crema contiene 0,001 g de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (FCE-hr) y 1 g de Sulfadiazina de Plata; excipientes c.s.

Factor de Crecimiento Epidérmico (rEGFh): desde su estructura y función hasta su aplicación clínica

Introducción

Los factores de crecimiento son un grupo diverso de polipéptidos capaces de modificar la proliferación celular. La biología de estos factores difiere de las hormonas clásicas ya que ni su síntesis ni sus sitios de acción se limitan a tejidos definidos. El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) pertenece a este grupo de moléculas y es así como su estudio ha proporcionado un modelo para entender los eventos celulares y moleculares que subyacen a los efectos biológicos de un gran número de factores de crecimiento y hormonas.¹

La aplicación de enfoques biológicos, bioquímicos y moleculares ha producido una considerable información relativa a la estructura de los factores de crecimiento y sus receptores, su clasificación por familias, la relación de estos factores con sus receptores y con productos oncogénicos, la

relación en la respuesta mitogénica generada por este tipo de factores y la gran variedad de eventos que la desencadenan, así como algunas pistas con respecto a las vías de señalización y segundos mensajeros que median sus respuestas biológicas.¹

Factor de Crecimiento Epidérmico: su descubrimiento y origen

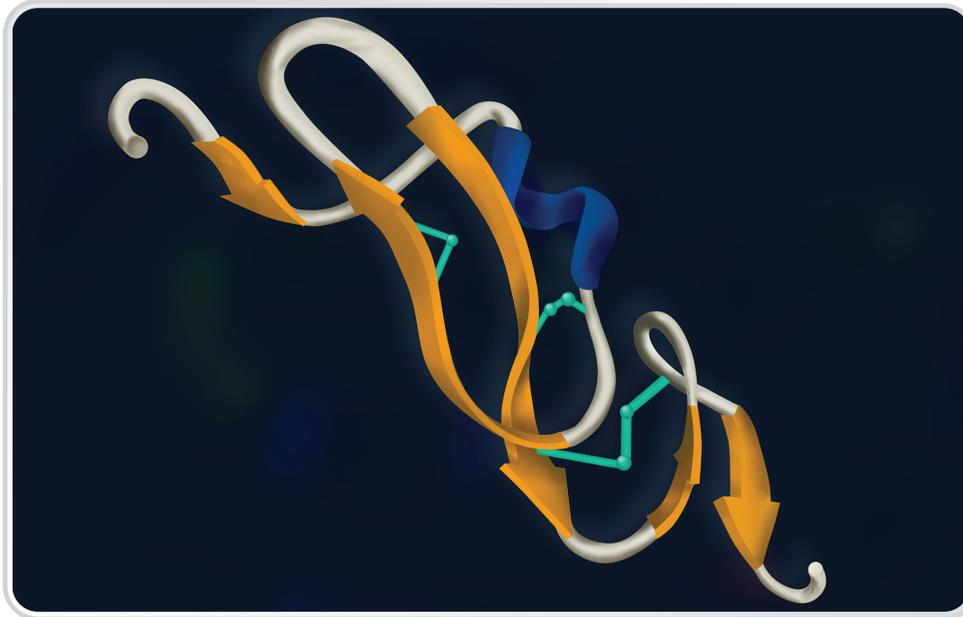
El Factor de Crecimiento Epidérmico fue descubierto por Stanley Cohen en 1960, quien observó cómo la inyección de preparaciones crudas de glándula submaxilar aplicadas en ratones recién nacidos resultaba en un aumento del crecimiento epidérmico y la queratinización, provocando la apertura prematura de los párpados. De esta manera, Cohen aisló e identificó el Factor de Crecimiento Epidérmico como una pequeña proteína secretada, rica en enlaces disulfuro,² capaz de estimular queratinocitos derivados de la piel, conjuntiva o tejido faríngeo.³

El Factor de Crecimiento Epidérmico puede afectar diferentes eventos metabólicos en el tejido epidérmico, incluyendo la estimulación de la síntesis de proteínas y de ARN, la conversión en polisomas de los monómeros ribosomales previamente existentes y la inducción de iones ornitina descarboxilasa con la acumulación concomitante de poliaminas intracelulares.⁴

Posteriormente, el Factor de Crecimiento Epidérmico humano (hEGF) fue purificado por Cohen y Carpenter (1975), y al mismo tiempo por Gregory a partir de orina; este último lo llamó urogastrona por su capacidad para inhibir la secreción de ácido gástrico, pero se demostró que son la misma molécula.⁵

Así mismo, se determinó que el Factor de Crecimiento Epidérmico puede encontrarse en plaquetas, macrófagos, orina, saliva, leche y plasma, formando complejos con sus receptores celulares,⁶ y puede ser sintetizado en los riñones, las glándulas duodenales de Brunner, el páncreas, el hígado y las glándulas mamarias lactantes.⁷

Figura 20. Estructura secundaria del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)



Se sabe que en las glándulas submaxilares el precursor es procesado rápidamente en la forma de los 53 aminoácidos de EGF, mientras en ciertas células de riñón el precursor se acumula y no es procesado a EGF, aunque en ambos casos la función biológica como EGF se mantiene.¹

Factor de Crecimiento Epidérmico y su Receptor

El Factor de Crecimiento Epidérmico se une al Receptor del Factor - EGFR,⁹ generando una cascada de transducción de señales intracelulares¹⁰ que lleva a la síntesis del ADN, a la regulación del crecimiento celular, su proliferación y su diferenciación.¹

El receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es un polipéptido de una sola cadena de 1.183 aminoácidos y una cantidad sustancial de oligosacáridos que puede llegar a los 40.000 Da con un peso molecular de 170 kDa.¹¹ Posee un dominio extracelular de 622, aminoácidos que se caracteriza por la gran afinidad que posee al unirse a los ligandos de EGF y que es formado por 4 dominios desde la porción N-terminal hasta la porción C-terminal, donde los subdominios 2 y 4

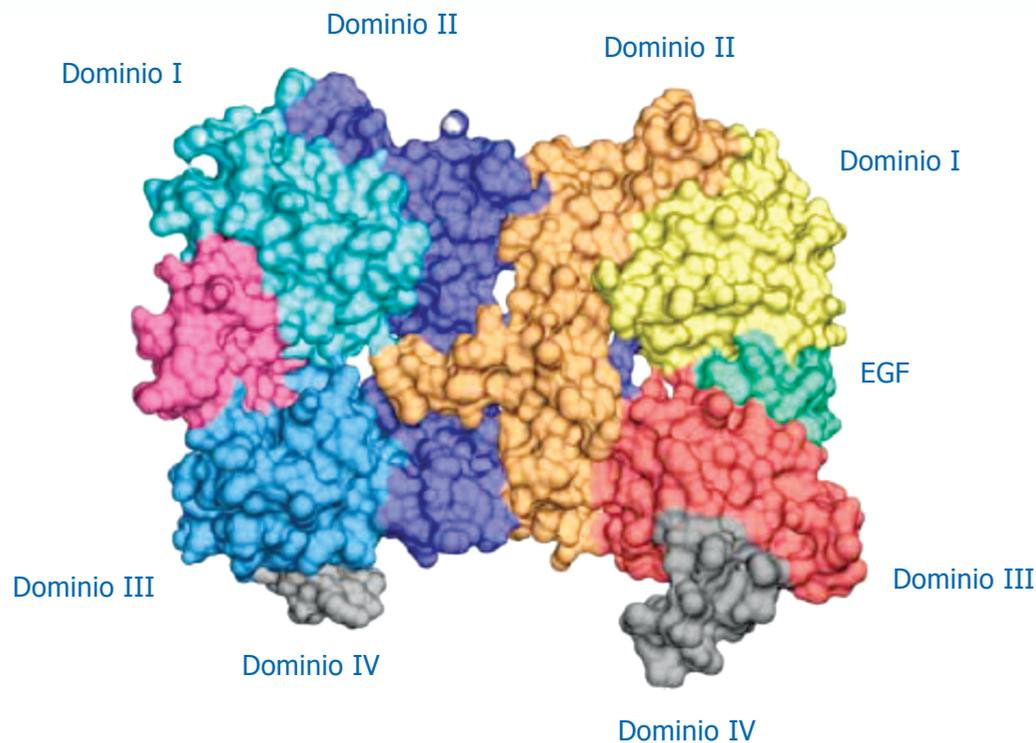
son ricos en cisteínas (**Figura 20**). Uno de estos dominios es citoplasmático, el cual presenta una actividad tirosina quinasa con una función esencial en la regulación de la proliferación celular.¹ Este receptor es un miembro de la subclase I de los receptores tirosina quinasa.¹⁰

Estudios realizados para evaluar la interacción entre el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y el receptor EGFR sugieren que la superficie principal de la interacción con el ligando se produce en el subdominio 1 y 3 del dominio extracelular del receptor.¹¹ Sin embargo, caracterizaciones realizadas sugieren que unas mutaciones en el subdominio 4 del dominio extracelular de EGFR no alteran la unión del EGF, pero sí la parte del Factor de crecimiento transformante alfa - TGF α (Moriai et al, 1994). Esto sugiere que posiblemente los dominios ricos en cisteína pueden conferir alguna especificidad para otros ligandos de la familia del EGF.¹⁰

Las vías de señalización EGF-EGFR

La unión del Factor de Crecimiento Epidérmico y su receptor (EGF-EGFR) genera la transducción de señales en vías tales como la del fosfatidilinositol, conduciendo a la activación de la proteína quinasa

Figura 20. Interacción EGF-EGFR. Tomado de Ogiso et al, 2002.¹¹



C y aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} , así como la activación de la vía RAS que conducen a la activación de MAP quinasas.¹³ A través de estas vías de señalización se puede inducir la mitosis de las células epidérmicas, al estimular la traducción y al aumentar la fosforilación de proteínas.²

Tras la unión de EGF-EGFR, se transmite una señal a través del receptor del medio extracelular para el medio ambiente intracelular. La señal intracelular es iniciada como una activación de la tirosina quinasa intrínseca, fosforilación del receptor y de una variedad de sustratos celulares que son el primer paso en la vía de transducción de señal de EGF.^{1,14}

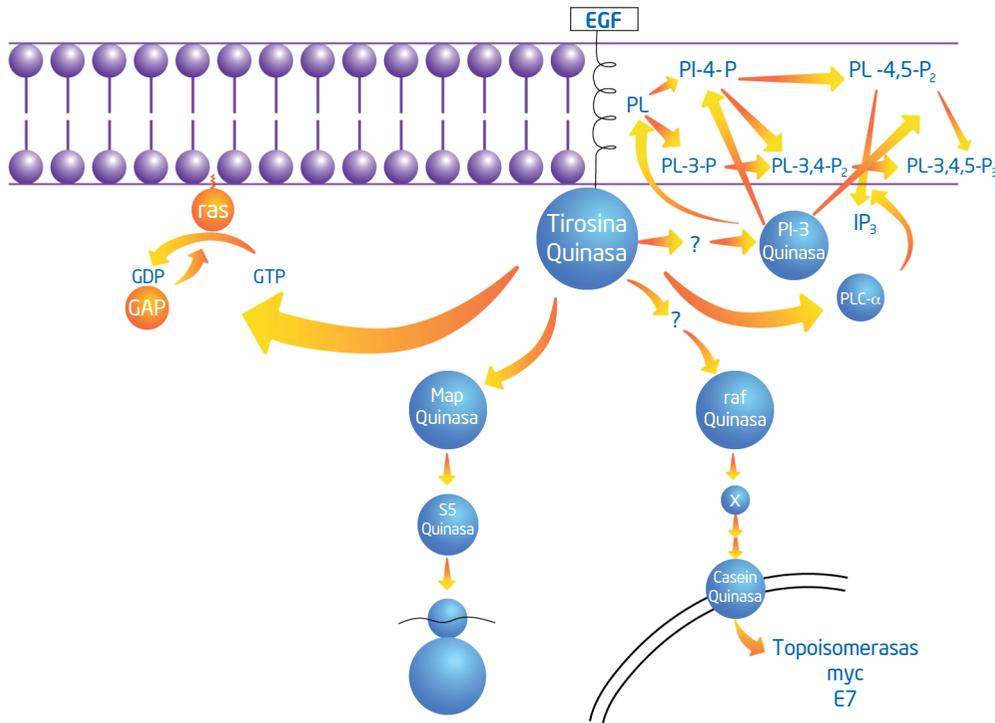
La interacción entre el receptor de quinasa y los sustratos está mediada principalmente a través de los dominios SH2, los cuales, individualmente, interactúan con residuos de fosfotirosina en el receptor y proporcionan una señal específica por la que se activan los sustratos.¹⁰

En la vía de señalización se presentan cinco proteínas como sustratos intracelulares de la tirosina quinasa, la fosfolipasa C_α , el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), el 1,2-diacilglicerol (DAG), la MAP quinasa y la quinasa RAF. De los cinco, el

mejor sustrato caracterizado del receptor del EGF es la fosfolipasa C_α (Figura 21), que hidroliza al fosfoinositol-4,5-bifosfato para producir inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y 1,2-diacilglicerol (DAG).¹⁰ El IP3 actúa como mediador o segundo mensajero, que fosforila la posición D-3 del inositol para formar fosfatidilinositol-3-fosfato, para liberar calcio desde el retículo endoplasmático y activar enzimas o procesos dependientes del mismo, incluida la estimulación de factores de crecimiento celular. La DAG actúa como activador de la proteína quinasa C.^{1,10}

Todas estas reacciones generadas se producen rápidamente (en menos de 60 minutos); sin embargo, es necesario que el Factor de Crecimiento Epidérmico permanezca al menos 8 horas en el ambiente extracelular antes de que la síntesis de ADN se vea comprometida. También se debe tener en cuenta que este factor, al igual que otros factores de crecimiento, puede generar respuestas no relacionadas con la mitogénesis, y la señalización para estas respuestas puede involucrar otro tipo de rutas.¹

Figura 21. Sustratos de tirosina quinasa y potenciales vías de señalización. Tomado y modificado de Carpenter y Cohen, 1990.



Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante: su obtención y caracterización

La tecnología del ADN recombinante ha permitido la modificación de diversos tipos de células, las cuales pueden ser usadas como biorreactores biológicos capaces de sintetizar proteínas con aplicaciones terapéuticas. Las proteínas recombinantes son, entonces, productos biológicos obtenidos por tecnología del ADN recombinante, idénticos o que difieren ligeramente de las proteínas obtenidas de su fuente natural. Diversos biofármacos obtenidos con tecnología del ADN recombinante han sido aprobados para su distribución comercial, incluidos factores de coagulación, citoquinas, enzimas y factores de crecimiento, incluido el Factor de Crecimiento Epidérmico.¹⁵

El Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (hEGF) puede encontrarse en diversos fluidos y tejidos, pero en estos materiales naturales suele formar complejos con los receptores de las células que hacen que la extracción y purificación

de esta proteína consume mucho tiempo, sea costosa, laboriosa y de bajo rendimiento. Es así como el desarrollo de la ingeniería genética ha generado una manera más efectiva de producir hEGF, utilizando microorganismos como levaduras y bacterias, las cuales proporcionan una posible fuente para obtener grandes cantidades de hEGF.¹⁶ Esta estrategia ha sido usada ampliamente por diversos investigadores, quienes han ensayado distintos sistemas de clonación y purificación y han evaluado sus características.^{3,6,7,8,17,18}

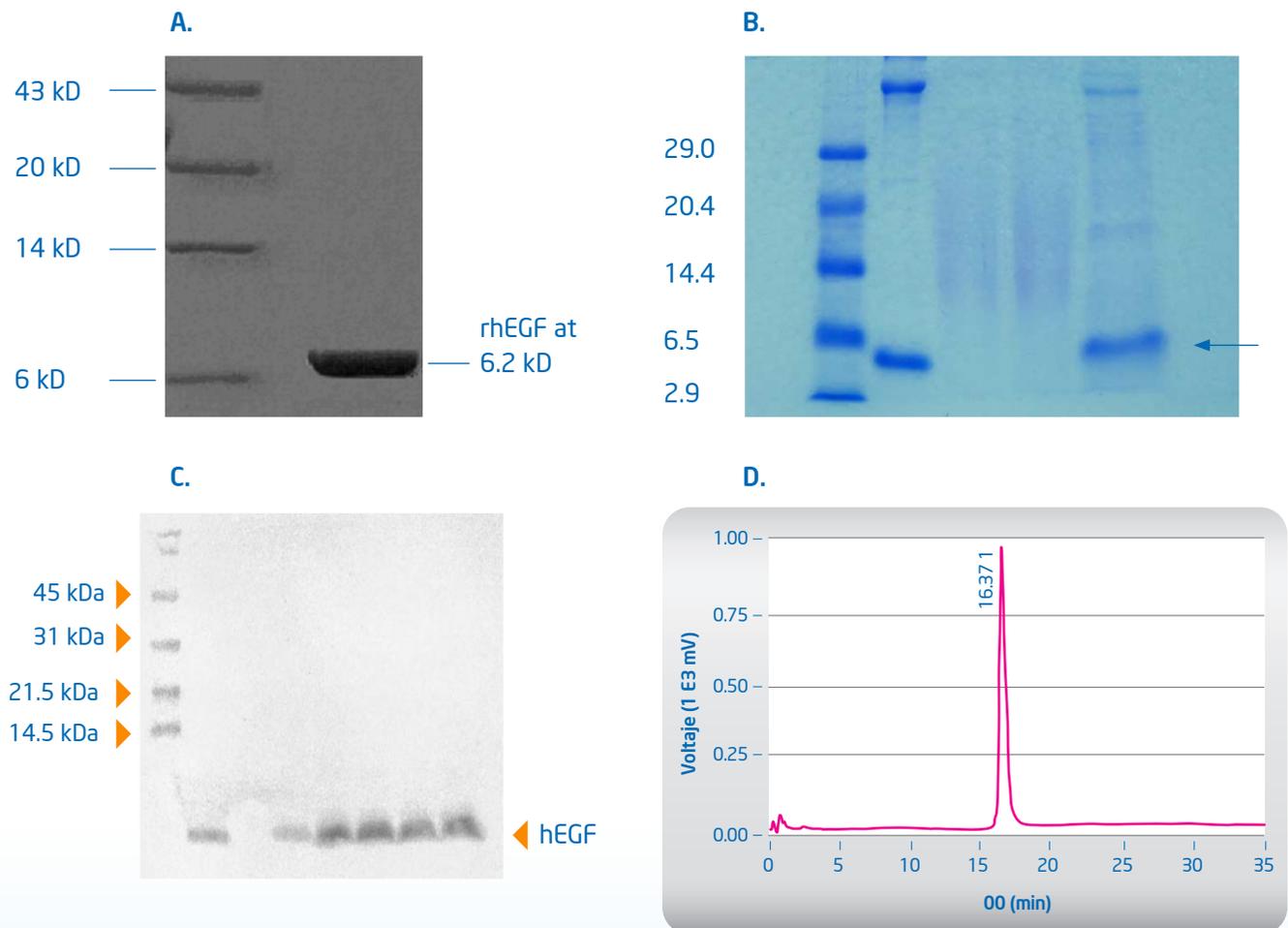
Varios estudios realizados antes de 1993 direccionaron las técnicas moleculares para la construcción de aislamientos recombinantes de Factor de Crecimiento Epidérmico en el sistema procariótico de *E. Coli*. Sin embargo, los resultados de estos trabajos no fueron óptimos ya que el rendimiento en la producción de la proteína fueron bajos (en el rango de 1 ug/ml). Sin embargo, desarrollar mejores sistemas en este microorganismo fue objetivo de los investigadores para obtener mejor funcionalidad de dicho

sistema.¹⁹ Así comienzan a utilizarse las cepas mejoradas de *E. coli* (como JM101 y BL21), en combinación con nuevos plásmido recombinantes como pETa, lacUV5 y pWKW2, adicional a la secuencias de excreción como OmpA, obteniendo en cada uno de los ensayos mejores rendimientos y menores tiempos de producción.¹⁹

Diversos investigadores han clonado y expresado con éxito el Factor de Crecimiento Epidérmico de diferentes especies, incluidas EGF de ratón,²⁰ EGF porcina⁶ y EGF humana.^{5,17,18,21-26} Así mismo, se han utilizado tanto sistemas procarióticos^{3,6-8,17,21,22,25,27} como eucarióticos^{3,6,20,24,29,30} (Figura 22).

En términos generales, los sistemas procarióticos (bacterias) se han considerado como los más eficientes para la producción de proteínas heterólogas, siendo *E. Coli* la bacteria más comúnmente utilizada, debido al amplio desarrollo de las herramientas moleculares para la manipulación genética de estos microorganismos, a la existencia de los genomas anotados, a que sus vías metabólicas están ampliamente descritas a la alta tasa de crecimiento y densidad celular de los cultivos de estos y el alto rendimiento en la producción de las proteínas recombinantes que esos son capaces de generar (que puede alcanzar hasta el 80% de su peso seco).³¹

Figura 22. SDS-PAGE, Western Blot y HPLC. En el SDS-PAGE (A y B) y en el Western Blot (C) se puede observar la banda que corresponde a el hEGF con un tamaño molecular 6.2KD (Tomado de Sharma et al, 2008; Lee et al, 2006; Sivakesava et al, 1999).^{7,18,23} En la gráfica de HPLC (D) se puede observar el tiempo de elución de hEGF a los 16,37 segundos (Tomado de Sharma et al, 2008).⁷



Sin embargo, los sistemas eucarióticos han sido más eficientes que los sistemas procarióticos en el momento del aislamiento de la proteína, dada su capacidad de excretarlas, convirtiéndolas en productos extracelulares, de realizar modificaciones postraduccionales y de evitar la formación de complejos intracelulares insolubles (cuerpos de inclusión), asegurando así que se mantenga la correcta estructura tridimensional del hEGF y conservando a su vez su actividad.³⁰ Los microorganismos utilizados para los sistemas eucarióticos incluyen *Saccharomyces cerevisiae*,^{3,28,29} *Pichia pastoris*,^{6,20,30} *Yarrowia lytica*²⁷ y *Hansenula polymorpha*.²⁴

Aplicabilidad

Como factor de crecimiento, el hEGF tiene alta aplicabilidad en medicina como producto farmacéutico, así como ingrediente activo en la industria cosmética como un producto contra el envejecimiento de la piel.⁸ Este factor puede inducir la regeneración de tejidos y los procesos de remodelación tisular.³¹

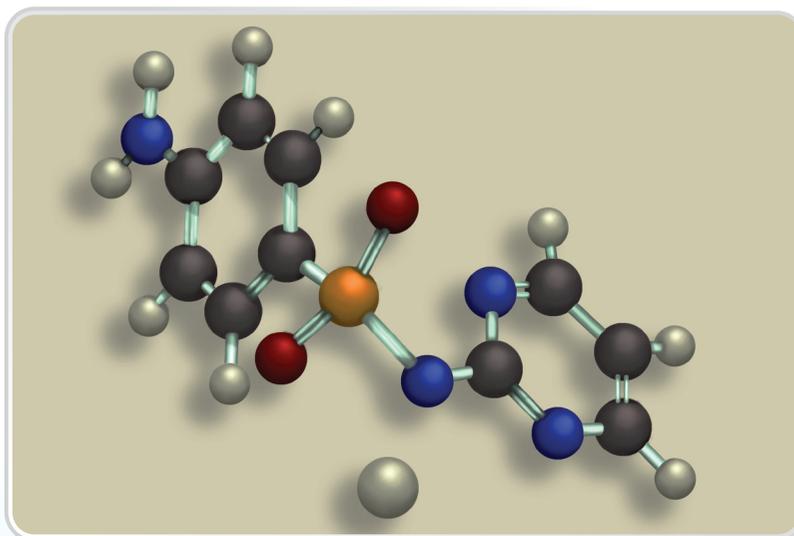
Desde su descubrimiento presenta aplicaciones en la práctica clínica para el tratamiento y cicatrización de heridas, úlceras y quemaduras, incluidas las inducidas por irradiación,³¹ disminuyendo el espesor de las cicatrices y el tiempo de cierre de las heridas

sin efectos secundarios graves.¹⁹ También se ha reportado su aplicabilidad para: (i) El tratamiento de afecciones del tracto gastrointestinal tales como úlceras duodenales, atrofia intestinal, para el aumento del transporte de nutrientes en pacientes con enterectomía masiva y como agente mitigante de daños durante tratamientos de escleroterapia; (ii) para el tratamiento de tumores cerebrales y de vejiga, conjugando EGF con un compuesto tóxico que ataca las células tumorales por la alta expresión de EGFR en estas; (iii) Para regeneración de daños en otros órganos como córnea, hígado, oído y tejido nervioso; (iiii) Para potenciar los efectos de drogas anticáncer, entre otros.¹⁹ Adicionalmente, se ha demostrado su efecto estimulante sobre la proliferación de tejido epidérmico y el efecto inhibitor sobre la secreción de ácido gástrico.¹ Se presenta también como un potencial tratamiento para personas que padecen de úlceras por pie diabético, complicación común de la diabetes mellitus.³²

Sulfadiazina de Plata

La sulfadiazina de plata es un antibacteriano derivado de las sulfamidas de uso tópico (uso externo), históricamente usado como crema tópica para el tratamiento de quemaduras. Actúa previniendo el crecimiento de una gama amplia de bacterias y levaduras sobre la piel alterada.

Figura 23. Estructura molecular de la Sulfadiazina de Plata.



La infección es una de las complicaciones más frecuentes en el proceso de la cicatrización de las heridas. Es bien conocido que la inflamación permite una sobreproducción de IL-8 y otras citocinas que inhiben la replicación de los queratinocitos, distorsionando la formación de nueva matriz y retardando el cierre de la herida. El control de la infección es muy importante, no solo en la prevención de la infección secundaria sino también en el mantenimiento de un apropiado proceso de cicatrización. Aunque el uso de antimicrobianos tópicos es esencial en el establecimiento de un balance bacterial en las heridas contaminadas, se ha asociado con retardo en la cicatrización en donde el proceso de proliferación celular y deposición de colágeno juega un papel de suma importancia. La Sulfadiazina de Plata interactúa con los ácidos nucleicos y evita el entrecruzamiento de la doble hélice, parte vital de la proliferación celular.

La Sulfadiazina de Plata ha sido el estándar en el tratamiento de quemaduras por las últimas tres décadas desde que Fox, en 1968, fue el primero en sintetizar Sulfadiazina de Plata del nitrato de plata y de la sulfadiazina de sodio para aumentar la potencia y disminuir los eventos adversos. Se ha reportado que la Sulfadiazina de Plata es efectiva como un agente antibacterial para el control de la infección por múltiples bacterias, incluyendo *Pseudomonas*, en las quemaduras.

La literatura sugiere que la exposición sostenida al Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) debe ser necesaria para una cicatrización adecuada de la herida. Las formulaciones del Factor de Crecimiento Epidérmico en un vehículo simple soluble en agua que no sostiene adecuadamente su liberación puede no estimular las tasas de epitelización y cierre de las heridas. Brown y colaboradores demostraron que el Factor no puede estimular la regeneración epidérmica de las heridas cuando es aplicada por 5 minutos en un vehículo de solución salina, mientras que el Factor de Crecimiento Epidérmico estimula significativamente la regeneración epidérmica cuando es aplicada en incisiones muy delgadas en cremas que liberan el Factor por periodos

prolongados. Además, estudios indican que la absorción de la plata en las quemaduras puede producir toxicidad sólo después de una concentración mayor al 1% de Sulfadiazina de Plata. Estas observaciones indican que el tratamiento con el Factor de Crecimiento Epidérmico por un periodo prolongado y la limitación en la liberación de la plata pueden ser necesarios para un adecuado efecto en la cicatrización de las heridas.

Referencias

1. Carpenter, G., Cohen, S. (1990). Epidermal Growth factors. *The Journal Biological Chemistry*, 265, 7709-7712.
2. Rongo, C. (2011). Epidermal growth factor and aging : A signaling molecule reveals a new eye opening function. *AGING*, 3(9), 896-905.
3. Urdea, M. S., Merryweather, J. P., Mullenbach, G. T., Coit, D., Heberlein, U., Valenzuela, P., Barr, P. J. (1983). Chemical synthesis of a gene for human epidermal growth factor urogastrone and its expression in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 80, 7461-7465.
4. Taylor, J. M., Mitchell, W. M., Cohen, S. (1972). Epidermal Growth Factor: Physical And Chemical Properties. *The Journal of Biological Chemistry*, 247, 5928-5934.
5. Englers, D. A., Matsunami, R. K., Campion, S. R., Stringer, C. D., Stevens, A., Niyogi, S. K. (1988). Cloning of Authentic Human Epidermal Growth Factor as a Bacterial Secretory Protein and Its Initial Structure-Function Analysis by Site-directed Mutagenesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 263(25), 12384-12390.
6. Lee, D., Kuo, T., Chen, M., Tang, T. (2006). Expression of porcine epidermal growth factor in *Pichia pastoris* and its biology activity in early-weaned piglets, 78, 649-654.
7. Sharma, K., Babu, P. V. C., Sasidhar, P., Srinivas, V. K., Mohan, V. K., Krishna, E. (2008). Recombinant human epidermal growth factor inclusion body solubilization and refolding at large scale using expanded-bed adsorption chromatography from *Escherichia coli*. *Protein Expression and Purification*, 60(1), 7-14.
8. Chen, X., Cen, P., Chen, J. (2005). Enhanced Production of Human Epidermal Growth Factor by a Recombinant *Escherichia coli* Integrated with In Situ Exchange of Acetic Acid by Macroporous Ion-Exchange Resin. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 100(5), 579-581.
9. Herbst R. S. (2004). Review of epidermal growth factor receptor. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59, S21-S26.
10. Tadaki y Niyogi, D. K., Niyogi, S. K. (1996). Epidermal growth factor: En: Cellular and molecular function. *Growth Factors and Cytokines in Health and Disease*, Vol. IA. JAI Press Inc. 85-121.
11. Ogiso, H., Ishitani, R., Nureki, O., Fukai, S., Yamanaka, M., Kim, J., Yokoyama, S. (2002). Crystal Structure of the Complex of Human Epidermal Growth Factor and Receptor Extracellular Domains. *Cell*, 110, 775-787.
12. Moriai, T., Kobrin, M. S., Hope, C., Speck, L., Korc, M. (1994). A variant epidermal growth factor receptor exhibits altered type alpha transforming growth factor binding and transmembrane signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(21), 10217-21.
13. Waters, K. M., Liu, T., Quesenberry, R. D., Willse, A. R., Bandyopadhyay, S., Kathmann, L. E., Thrall, B. D. (2012). Network analysis of epidermal growth factor signaling using integrated genomic, proteomic and phosphorylation data. *PLoS One*, 7(3), e34515.
14. Fantl, W. J., Johnson, D. E., Williams, L. T. (1993). Signalling By Receptor. *Annu. Rev. Biochem*, 62, 453-81.
15. Drago-Serrano, M., E., Sainz-Espuñes T., R. (2006). Sistemas de expresión para proteínas terapéuticas recombinantes. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 37, 37-44.
16. Yadwad, V. B., Wilson, S., Ward, O. P. (1994). Production of human epidermal growth factor by an ampicillin resistant recombinant *Escherichia coli* strain. *Biotechnology Letters*, 16(9), 885-890.
17. Chen X., Xu Z., Cen P., Wong W., K., R. (2006). Enhanced plasmid stability and production of hEGF by immobilized recombinant *E. coli* JM101. *Biochemical Engineering Journal*, 28:215-19.
18. Sivakesava, S., Xu, Z., Chen, Y., Hackett, J., Huang, R., Lam, E., Wong, W. K. (1999). Production of excreted human epidermal growth factor (hEGF) by an efficient recombinant *Escherichia coli* system. *Process Biochemistry*, 34(9), 893-900.
19. Wong W. R., Lam E, Huang R. C., Wong R.S., Morris C., Hackett J. (2001). Applications, and Efficient Large-Scale Production, of Recombinant Human Epidermal Growth Factor. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 18, 51-71.
20. Clare, J. J., Romanos, M. A., Rayment F. B., Rowedder J. E., Smith M. A., Payne M. M., Sreekrishna K., Henwood C. A. (1991) Production of mouse epidermal growth factor in yeast: High-level secretion using *Pichia pastoris* strains. *Gene*, 105:205-12.
21. Berlanga J., Lodos J., Reyes O., Infante J. F., Caballero E., López-Saura P. (1998) Epidermal

- growth factor stimulated re-epithelialization in pigs. The possible role of acute-wound proteases. *Biotecnología Aplicada*, 15, 83-7.
22. Huang C. R., Lam E., Chen Y. H., Hackett J., Lam T.L., Liu D., Ma M. C., Siu K. L., Sivakesava S., Xu Z. N., Wong R. S. C., Wong W. K. R. (1999). Human epidermal growth factor excreted by recombinant *Escherichia coli* K-12 has the correct N-terminus and is fully bioactive. *Process Biochemistry*, 35:1-5
 23. Lee J. Y., Yoon C. S., Chung I. Y., Lee Y. S., Lee E.K. (2000). Scale-up process for expression and renaturation of recombinant human epidermal growth factor from *Escherichia coli* inclusion bodies. *Biotechnol. Appl. Biochem*, 31, 245-48.
 24. Heo J. H., Won H. S., Kang H. A., Rhee S. K., Chung B. H. (2002). Purification of Recombinant Human Epidermal Growth Factor Secreted from the Methylotrophic Yeast *Hansenula polymorpha*. *Protein Expression and Purification*, 24, 117-22.
 25. Zhang H., Li Z., Qian Y., Zhang Q., Dub P., Ganb R., Ye Q. (2007). Cultivation of recombinant *Escherichia coli* for secretory production of human epidermal growth factor under control of PL promoter. *Enzyme and Microbial Technology*, 40, 708-15.
 26. Esipov R. S., Stepanenko V. N., Chupova L. A., Boyarskikh U. A., Filipenko M. L., Miroshnikov A. I. (2008). Production of recombinant human epidermal growth factor using *Ssp dnaB* mini-intein system. *Protein Expression and Purification*, 61, 1-6.
 27. Hamsa P. V., Kachroo P., Chattoo B. B. (1998). Production and secretion of biologically active human epidermal growth factor in *Yarrowia lipolytica*. *Curr Genet*, 33, 231-7
 28. Clements J. M., Catlin G. H., Price M. J., Edwards R. M. (1991). Secretion of human epidermal growth factor from *Saccharomyces cerevisiae* using synthetic leader sequences. *Gene*, 106, 267-72.
 29. Valdés J., Mantilla E., Márquez G., Bonilla R., Lugo V. M., Pérez M., García Y., Narciandi E. (2009). Improving the expression of Human Epidermal Growth Factor in *Saccharomyces cerevisiae* by manipulating culture conditions. *Biotechnol Apl*, 26, 1-9.
 30. Hambali, Z., Ismail, E. N., Somchit, M. N., Ishak, R. (2009). Development of Recombinant Human Epidermal Growth Factor. *Research Journal of International Studies*, 10, 36-46.
 31. Martínez J. L., Liu L., Petranovic D., Nielsen J. (2012) Pharmaceutical protein production by yeast: towards production of human blood proteins by microbial fermentation. *Curr Opin Biotechnol*, 23, 965-71.
 32. Acosta, J. B., Savigne, W., Valdez, C., Franco, N., Alba, J. S., del Rio, A., Fernández-Montequín, J. (2006). Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *International Wound Journal*, 3(3), 232-9.
 33. Barnham, KJ., Torres, A. M., Alewood, D., Alewood, P. F., Domagala, T., Nice, E. C., Norton, R. S. (1998). Role of the 6-20 disulfide bridge in the structure and activity of epidermal growth factor. *Protein Science*, 7(8), 1738-49.
 34. Causa, J. E. (2014). Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF): Innovación y Seguridad. (https://es.fagron.com/sites/default/files/product/document/articl_egf_1.5.pdf)
 35. Fernández-Montequín, J. I., Infante-Cristiá, E., Valenzuela-Silva, C., Franco-Pérez, N., Savigne-Gutierrez, W., Artaza-Sanz, H., López-Saura, P. a. (2007). Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *International Wound Journal*, 4(4), 333-43.
 36. Heberprot-P. (2013). www.heber-biotec.com. Retrieved from <http://www.heber-biotec.com/tabla/index/index.html>
 37. Ryu, S., Kim, Y. H., Lee, S., Hong, J. P. (2010). The Preventive Effect of Recombinant Human Growth Factor (rhEGF) on the Recurrence of Radiodermatitis. *Journal Radiat. Res*, 517, 511-517.

MÓDULO 4

Farmacología clínica

Farmacodinamia,

El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) es un potente mitógeno, tanto *in vitro* como *in vivo*, para las células epiteliales, mesoteliales y endoteliales. De la misma manera, el Factor de Crecimiento Epidérmico está implicado en la regulación de una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la embriogénesis, el crecimiento, la reparación tisular, la regeneración y la neoplasia. Este factor estimula el ARN mensajero, el ADN, y la síntesis de proteínas en muchos tipos celulares.

Se ha demostrado que la unión y activación del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) induce una variedad de respuestas fisiológicas, las cuales producen ciertos efectos biológicos *in vivo*, como lo son la angiogénesis, el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos, así como la actividad quimiotáctica para inducir la migración de los fibroblastos en el área de la herida o úlcera.

En los queratinocitos, la activación del EGFR por el Factor de Crecimiento Epidérmico requiere la presencia de un receptor de uroquinasa y produce un aumento en la proliferación celular y la migración mediante la activación de la vía MAP kinasa. En las células endoteliales, el Factor, por medio de las vías de señalización de la PI3-kinasa y MAP kinasa, induce la migración y la formación tubular vascular, pero no la proliferación. Finalmente, los efectos del Factor de Crecimiento Epidérmico sobre los fibroblastos son mediados por la vía de la PI3 kinasa, las MAP kinasa, las cuales producen el aumento en la producción de metaloproteínas y la proliferación celular.

La fase proliferativa en la curación de las heridas y las úlceras incluye la angiogénesis, la formación de tejido de granulación y la reepitelización. La angiogénesis es inducida directamente por la activación de la m-TOR y otros péptidos, permitiendo la producción de

factores angiogénicos, como lo son el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular y la Interleucina Beta 1. La formación del tejido de granulación y la producción de colágeno por los fibroblastos es activada por un aumento de la proporción activina/folistatina. La secreción de proteínas ácidas y ricas en cisteína (que hacen parte de la matriz extracelular) controla la producción excesiva de fibroblastos y facilita la producción de colágeno tipo I. La reepitelización es activada por el Factor de Crecimiento Epidérmico por medio de la activación de la mTOR.

El objetivo de la reepitelización es el cubrimiento de la superficie de la herida con la capa de epitelio y se basa en la diferenciación, proliferación y migración de los queratinocitos. Posteriormente a la estabilización de la lesión cutánea con la proliferación de los fibroblastos, la formación de una nueva matriz de colágeno, nuevos vasos, el proceso de reepitelización puede comenzar. Los queratinocitos son activados y migran hacia el sitio de la herida. Esta acción biológica es realizada también por el binomio EGF-EGFR que a través de la fosforilación del receptor y consecuente activación de la fosfolipasa C γ 1 y la cascada MAP-kinasa-Erk. Este impulso promotogénico inducido por el complejo EGF-EGFR sobre los queratinocitos es de extrema importancia para el proceso de reepitelización.

Transcurridos años de trabajo con el Factor de Crecimiento Epidérmico en diversos sistemas biológicos experimentales, es posible concluir que el Factor, administrado a concentraciones suprafisiológicas, es capaz de inducir dos efectos farmacológicos básicos:

- Citoprotección, que se establece de forma rápida y tras una administración única.
- Tráfico-reparadores, que dependen de administraciones reiteradas y más o menos prolongadas y que se exponen a continuación:
 1. Estimulación de las células proliferativas para que migren hacia la lesión.
 2. Estimulación del crecimiento del tejido

de granulación, incluyendo acumulación de matriz extracelular, maduración y angiogénesis.

3. Estimulación de la contracción de la herida por la activación y proliferación de los miofibroblastos.
4. Estimulación de la reparación del daño endotelial por la migración celular epitelial y proliferación.

Si el Factor de Crecimiento Epidérmico es suministrado únicamente hasta producirse la granulación, los mecanismos 1 y 2 son completados, pero no los mecanismos 3 y 4. Si el tratamiento con el Factor continúa hasta después de completar la granulación, los mecanismos 3 y 4 son finalizados.

La **Sulfadiazina de Plata** es un antibacteriano tópico que actúa sobre la membrana de la pared celular para ejercer su efecto bactericida. Tiene un amplio espectro de actividad e inhibe las principales bacterias responsables de las infecciones en las quemaduras.

Gram positivas: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* (beta hemolítico).

Gram negativas: *Pseudomona aeruginosa*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*.

También ejerce acción sobre hongos, principalmente *Candida albicans*. Se ha reportado que favorece la reepitelización por eliminar o prevenir la infección y por un efecto directo sobre el proceso cicatricial.

Farmacocinética

Absorción: No se ha demostrado la absorción del Factor de Crecimiento Epidérmico y su efecto es local primordialmente. Cuando la Sulfadiazina de Plata entra en contacto con los tejidos y los fluidos corporales, reacciona lentamente con el cloruro de sodio, grupos sulfhidrilo y proteínas, resultando en la liberación de la sulfadiazina. La

Sulfadiazina de Plata no se absorbe cuando la piel se conserva intacta. La sulfadiazina se puede absorber en forma sistémica desde el sitio de aplicación, particularmente cuando se aplica en quemaduras de segundo y tercer grado. Se puede absorber casi un 10% de sulfadiazina, mientras que sólo se absorbe el 1% de la plata. La absorción puede ser mayor en niños menores de 2 meses de edad. Cuando se aplica en quemaduras extensas, se pueden detectar concentraciones séricas de sulfonamida de hasta 12 mcg/mL.

Con la aplicación de 5 a 10 g de Sulfadiazina de Plata al 1%, se detectan concentraciones plasmáticas de sulfadiazina de 1 a 2 mcg/mL. Los niveles séricos pico son detectables entre el tercero y el décimo primer día posterior a la aplicación diaria.

Distribución: Una vez que se absorbe, la Sulfadiazina se distribuye a la mayoría de los tejidos y cruza en forma libre las membranas celulares. Cerca del 95% se detecta en las capas epidérmicas a las 20 horas posteriores a su aplicación.

Metabolismo: Su metabolismo se lleva a cabo a nivel hepático y se transforma a derivados N-acetil, glucurónidos y otros metabolitos que se excretan por la orina junto con el fármaco sin cambios. Su vida media de eliminación es de 10 horas.

Excreción: Dentro de las primeras 72 horas, entre el 60 y el 80% del fármaco absorbido se puede encontrar en la orina como fármaco original o sus metabolitos.

Interacciones farmacológicas: La Sulfadiazina de Plata no debe utilizarse con enzimas proteolíticas de uso tópico (por ejemplo, colagenasa), debido a que los metales pesados como la plata pueden inactivar estas enzimas.

Sobredosis y toxicidad: No reportadas.

Mutagenesis, teratogénesis y carcinogénesis: El Factor de Crecimiento Epidérmico no es genotóxico ni mutagénico, según los resultados

de las evaluaciones internacionales empleadas. No parece modificar la estabilidad genética. Los sistemas preclínicos *in vitro* e *in vivo* indican una actividad promotora de tumores para el Factor en nichos celulares previamente iniciados con carcinógenos químicos o virales. La actividad promotora de tumores del Factor de Crecimiento Epidérmico no ha sido reproducida *in vivo*. Los cambios hiperplásicos mediados por el Factor tras la exposición exógena continua en modelos animales parece ser autolimitada. Los cambios tróficos (hipertrofias e hiperplasias) mediados por el Factor de Crecimiento Epidérmico en modelos animales son reversibles y actúan en forma dependiente de la dosis, la frecuencia y la especie en los tejidos susceptibles.

No existen reportes sobre inducción oncogénica en pacientes que debido a heridas hayan recibido Factor de Crecimiento Epidérmico o cualquier otro factor de crecimiento de forma tópica. Por el contrario, la administración tópica del Factor ha mostrado efectos radioprotectores en pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de piel, sometidos a radioterapia.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de quemaduras, úlceras de la piel, radioepidermitis, úlceras debidas a fallas vasculares.

El Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (EGFh)/Sulfadiazina de Plata crema es un estimulante de la cicatrización y epitelización, regulador del crecimiento celular, antimicrobiano de acción bacteriostática. Se emplea en el tratamiento de quemaduras, lográndose una reducción del tiempo de cicatrización en quemaduras dérmicas superficiales y profundas. En las quemaduras hipodérmicas o profundas se acorta el tiempo de evolución al lograrse una zona de granulación de más calidad, y así recibe de mejor forma el injerto.

Puede utilizarse en otros procesos quirúrgicos que requieran cicatrización o regeneración tisular, como lesiones provocadas por radiaciones, úlceras por extravasación de citostáticos y úlceras por insuficiencia circulatoria, así como en la profilaxis de lesiones por radioterapia superficial.

Posología: Aplicar la crema directamente sobre la herida o lesiones quirúrgicas limpias en forma de una capa fina de 1-2 mm de espesor. Puede ser usada cada cuatro días con buenos resultados. En el caso de quemaduras o heridas infectadas, se requiere de la limpieza local y el tratamiento antibiótico general complementario. La superficie donde se aplica la crema no debe exponerse directamente al sol, ya que esto puede alterar el medicamento, así como producir pigmentación de la piel. En tal caso, debe cubrirse o vendarse la superficie tratada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Está contraindicado en pacientes con tumores malignos o lesiones premalignas. Produce ardor intenso que tiende a desaparecer, prurito. Eventualmente, cristaluria en pacientes con amplia superficie corporal quemada. En pacientes hipersensibles pueden producirse reacciones semejantes a las provocadas por los sulfaderivados.

Precauciones y advertencias: El EGFh/Sulfadiazina de Plata debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, renal, y en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, debido a que en estos pacientes puede producirse una crisis de hemólisis. Se recomienda el monitoreo de la función renal y la presencia de cristales de sulfa en orina en pacientes con quemaduras extensas.

En insuficiencia hepática y/o renal la eliminación del medicamento disminuye y puede ocurrir acumulación de la Sulfadiazina en tratamientos prolongados y en quemaduras extensas.

Eventos adversos: No se han descrito reacciones adversas al Factor de Crecimiento Epidérmico. Por la presencia de la Sulfadiazina de Plata en la fórmula, en pacientes hipersensibles pueden ocurrir reacciones semejantes a las producidas por sulfoderivados. No se han descrito síntomas por sobredosis ni incompatibilidades o interacciones con otros medicamentos.

Embarazo y lactancia: La Sulfadiazina de Plata está clasificada como categoría B, excepto en el

tercer trimestre de embarazo, donde se clasifica como D. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas.

Debido a que las sulfonamidas se distribuyen en la leche y pueden ocasionar kernicterus en niños menores de 2 meses de edad, la Sulfadiazina de Plata debe utilizarse con precaución en mujeres en período de lactancia.

Forma farmacéutica: Crema.

Condición de venta: Con fórmula médica.

Recomendaciones generales:

Conservar el producto protegido del calor, la luz y la humedad.

- Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Venta con fórmula médica.

Fabricado por **Tecnoquímicas S.A.** Jamundí - Colombia.
Comercializado por **Tecnoquímicas S.A.** Cali - Colombia.

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:

Teléfono: 01 8000523339

Correo electrónico: divisionmedica@tecnoquimicas.com

Calle 23 No. 7 - 39 Cali, Colombia

www.tecnoquimicas.com

- Valle - Colombia.

Registro Sanitario No INVIMA M-004694

MÓDULO 5

Eficacia y seguridad clínica

Estudios preclínicos

La investigación de la aplicación del Factor de Crecimiento Epidérmico exógeno en la curación de las heridas agudas ha venido desarrollándose desde los años setenta, cuando en 1973 Cohen S. y Savage⁷ estudiaron un modelo *in vivo* de hiperplasia epitelial corneal, después de una lesión, como respuesta a la aplicación tópica del Factor. También, Franklin y Lynch, en 1979, demostraron una rápida regeneración epitelial y menos contractura cicatrizal en heridas de conejos tratados con el Factor de Crecimiento Epidérmico.

Con la introducción del Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante en los años ochenta, los estudios realizados incluyeron otras patologías como quemaduras y úlceras crónicas.

Nanney LB,¹⁹ en 1990, publicó un estudio realizado en cerdos con heridas, en donde demostró que el Factor de Crecimiento Epidérmico estimula la epitelización de las heridas de espesor parcial y produce un impacto positivo en la dermis subyacente durante las primeras fases de la reparación de la herida.

En años más recientes, Cho Lee y colaboradores,⁶ en el 2005, del Departamento de Biotecnología de Korea, realizaron un estudio en ratas, cuyo objetivo fue preparar un sistema tópico de liberación con el Factor de Crecimiento Epidérmico y la Sulfadiazina de Plata y evaluar su efectividad. La preparación del EGF/Sulfadiazina de Plata fue aplicada durante 96 horas en la piel de los ratones con quemaduras de segundo grado inducidas. Los resultados obtenidos mostraron un cierre total de la quemadura tratada a los siete días de inducida, mientras que la quemadura tratada únicamente con Sulfadiazina de Plata permanecía aún abierta durante ese período. De una manera simultánea, en este mismo estudio, se evaluó el efecto de la asociación EGF/

Sulfadiazina de Plata y la aplicación únicamente del Factor de Crecimiento Epidérmico sobre un cultivo celular de queratinocitos humanos, más específicamente sobre las células HaCaT. Los resultados mostraron que la aplicación de la Sulfadiazina de Plata al cultivo celular reduce la sobrevida celular después de una semana del cultivo. Mientras, la sobrevida de las células cultivadas tratadas con la Sulfadiazina de Plata fue restaurada por el Factor de Crecimiento Epidérmico de una manera dosis dependiente. En otras palabras, la utilización del Factor de Crecimiento Epidérmico compensa la pérdida celular generada por la Sulfadiazina de Plata. Los resultados indican que el Factor tiene una función citoprotectora contra el efecto generado por la Sulfadiazina de Plata en el cultivo celular de queratinocitos humanos.

Alemdarog̃lu C. y colaboradores¹ publicaron en el 2006 una investigación sobre la curación de quemaduras con una formulación de Factor de Crecimiento Epidérmico y Chitosan en un modelo animal. El Chitosan es un polisacárido compuesto de copolímeros de glucosamina y N-acetilglucosamina. Estudios previos demuestran que este compuesto mejora las funciones de las células inflamatorias como la de los leucocitos, macrófagos y fibroblastos, promoviendo la granulación y la organización celular. Por lo tanto, el chitosan ha sido utilizado en grandes heridas abiertas. Los resultados de este estudio demostraron que el tratamiento de la formulación EGF/Chitosan disminuye el periodo de curación de la herida, acelera la regeneración epidérmica y estimula la granulación de los tejidos. De la misma manera, en el año 2008, Hong y colaboradores¹¹ publicaron un estudio en cerdos del efecto del Factor de Crecimiento Epidérmico y el chitosan, y concluyeron que el grupo tratado con EGF/Chitosan mostró una granulación más rápida comparado con el grupo que fue tratado únicamente con el Chitosan sin el EGF.

En estudios más recientes, Hardwicke y colaboradores,¹¹⁻¹² en el 2011, investigaron los efectos del Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano-Dextrina (EGF-rh-

Dextrina) sobre la curación de las heridas en un modelo de ratones con diabetes. Los resultados del estudio mostraron que la formulación EGF-rh-Dextrina acelera el inicio de la formación de la nueva piel y el cierre (en términos de contracción y reepitelialización) del grosor de la herida en estos ratones. La evaluación histológica reveló un aumento del tejido de granulación y la angiogénesis en las heridas tratadas con la formulación EGF-rh-Dextrina.

De la misma manera, Gainza y colaboradores,¹⁰ en el 2013, publicaron un estudio en ratas con diabetes y la utilización del Factor de Crecimiento Epidérmico cargado en unas microesferas de Alginato poliláctico glicólico (PLGA, por sus siglas en inglés, Poly-Lactic-co-Glycolic-Acid). Esta microencapsulación fue realizada para proveer una liberación sostenida y controlada del Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano, evitando la inhibición del Factor por las proteasas de las heridas, disminuyendo la frecuencia de la administración del medicamento y prolongando la efectividad del tratamiento. Además, los experimentos *in vitro* de este estudio en un cultivo celular de fibroblastos mostraron que el contacto con el Factor de Crecimiento Epidérmico encapsulado induce a los fibroblastos a proliferar y a migrar. Finalmente, los estudios *in vivo* demostraron un prometedor uso potencial del EGF-rh encapsulado con administración intralesional de una dosis única de 75 mcg en promover una curación más rápida y efectiva en términos de contracción de la herida, regeneración epidérmica y recuperación del estado inflamatorio.

Recientemente, Sari Kilicaslan y colaboradores¹⁵ demostraron, por medio de un estudio en ratas, que el Factor de Crecimiento Epidérmico induce la angiogénesis en la curación de las heridas cutáneas. El Factor se une a diferentes blancos celulares, incluyendo a las células endoteliales. Las células endoteliales son cruciales en la producción de la angiogénesis y juegan papeles vitales en la migración de las células sanguíneas y el transporte de oxígeno y nutrientes dentro de la herida.

Estudios clínicos

En 1989, Brown y colaboradores⁵ realizaron un estudio clínico randomizado doble ciego, cruzado, en 12 pacientes que recibieron injertos de piel en sitios con quemaduras o que habían tenido cirugías reconstructivas. Un sitio donante fue tratado tópicamente con crema de Sulfadiazina de Plata, y el otro sitio donante fue tratado con Sulfadiazina de Plata que contenía el Factor de Crecimiento Epidérmico (10 mcg/mL). Los sitios donantes fueron fotografiados a diario, y la cicatrización se midió con el uso del análisis planimétrico. Los sitios donantes tratados con Sulfadiazina de Plata que contiene Factor de Crecimiento Epidérmico tenían una tasa acelerada de la regeneración de la epidermis en los 12 pacientes, en comparación con la de los sitios donantes tratados con Sulfadiazina de Plata solamente. El tratamiento con Factor de Crecimiento Epidérmico disminuyó significativamente la duración media de tiempo de 25% y 50% de curación en aproximadamente un día, y el 75% y 100% de curación en aproximadamente 1,5 días (P menor a 0,02). La evaluación histológica de los especímenes de biopsia tomados de los centros de las zonas donantes, tres días después del inicio de la curación, apoyaron estos resultados. Llegaron a la conclusión de que el Factor de Crecimiento Epidérmico acelera la velocidad de cicatrización de heridas de la piel de espesor parcial. También reportaron dos pacientes con úlceras diabéticas crónicas que sanaron luego de tres semanas de tratamiento. Estos estudios clínicos corroboran las investigaciones previas con animales que demostraban una aceleración en el proceso de curación con el tratamiento de Factor de Crecimiento Epidérmico.

Alert y colaboradores,² en 1989, reportan, en un estudio abierto prospectivo en 23 pacientes, la acción radioprotectora local del Factor de Crecimiento Epidérmico humano en las quemaduras por radioepidermitis, utilizando la aplicación tópica de una crema que contenía Factor de Crecimiento Epidérmico humano y de Sulfadiazina de Plata en el área irradiada,

demostrando el efecto preventivo en la radioepidermitis de los casos tratados.

Otros estudios realizados en ratones de experimentación mostraron que con el uso de un ungüento tópico a concentración de 10 µg/g de Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante, aplicado 2 veces al día durante 14 días en heridas cutáneas, se obtenía una reducción significativa en el tamaño de la herida entre los días 5 y 12, comparado con el grupo control. A partir del examen histológico se concluyó que el Factor recombinante, a la dosis indicada, puede promover la curación de la herida a través del aumento de la tasa de proliferación epidérmica, acelerando la contracción de la herida (Causa et al, 2014).

En un reporte preliminar, Barroso y colaboradores³ demostraron el efecto beneficioso del Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante sobre úlceras cutáneas secundarias a radiación por extravasación de citostáticos y úlceras varicosas mediante la aplicación tópica del producto; en todos los pacientes se logró alivio rápido del dolor. De acuerdo con el control histórico, estas úlceras tienen una evolución tórpida y devienen crónicas por la no eficacia de los tratamientos convencionales. Estos resultados sugieren que el proceso normal de ulceración que sigue a la irritación química local, producida por la extravasación de drogas antitumorales, se interrumpe por el tratamiento precoz con Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante. Esto pudiera ser a causa del efecto regenerador del Factor sobre el epitelio basal proliferante, por lo que, al parecer, produce una cicatrización más rápida y funcional.

Quiñónez y colaboradores, en 1991,²⁰ realizaron un estudio clínico en pacientes con úlceras de miembros inferiores de etiología postflebítica, con el objetivo de determinar el efecto cicatrizante del Factor de Crecimiento Epidérmico y el tiempo de cicatrización en el tratamiento local de las lesiones ulcerosas, comparado con otras sustancias. Para esto estudiaron 30 pacientes con lesiones en miembros inferiores, de etiología postflebítica, entre 6 y 10 cm de diámetro y con una cronicidad

mayor a 1 año sin signos de cicatrización, independiente del tratamiento recibido anterior al estudio. Del total de pacientes, 19 fueron mujeres y 11 hombres, para el 63,4% y el 36,6%, respectivamente, distribuidos aleatoriamente en 3 grupos. El grupo A fue el de control, donde se realizó limpieza de la lesión con suero fisiológico y fomentación antiséptica; el grupo B fue el tratado localmente con suero fisiológico y crema de sulfadiazina de plata al 1% en una base hidrófila; y el grupo C fue el tratado localmente con suero fisiológico y crema con sulfadiazina de plata al 1% y Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante 10 mcg/g.

Como resultados, el grupo A tuvo un promedio de estadía de 93,8 días; la menor estadía fue de 40 días y la mayor fue de 201 días; en el 40% de los casos no se logró la cicatrización de las lesiones. En el grupo B la estadía promedio fue de 44,4 días; la menor estadía fue de 26 días y la mayor fue de 55 días. En el grupo C la estadía promedio fue de 28,8 días; la menor fue de 15 días y la mayor fue de 40 días. Estas diferencias fueron significativas (p menor a 0,05) cuando se comparan A con B, A con C, y B con C. Este último grupo fue el de menor estadía; casi la mitad de la del grupo tratado con sulfadiazina de plata solamente. Este resultado significa una gran ayuda para estos pacientes, en los cuales el tiempo de estadía hospitalaria es muy largo por tener una enfermedad crónica y recidivante. Estos resultados constituyen un reporte significativo en cuanto a la eficacia del tratamiento de las úlceras postflebíticas con Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante.

En un estudio en 1991, Marrón y colaboradores¹⁶ evaluaron el efecto del tratamiento tópico con Factor de Crecimiento Epidérmico en la curación de heridas crónicas, en un ensayo cruzado, abierto, prospectivo. Se evaluaron 5 hombres y 4 mujeres con edades entre los 40 y 72 años, 4 de ellos con comorbilidades como diabetes mellitus y artritis reumatoidea; recibieron anteriormente tratamientos sin éxito. De los evaluados, 8 pacientes curaron por completo sus heridas con el Factor de Crecimiento Epidérmico humano,

sin presentar nuevas heridas en los 4 años subsiguientes. Estos resultados sugieren que el tratamiento tópico de las heridas crónicas con el Factor de Crecimiento Epidérmico puede estimular su curación completa.

Borges y colaboradores,⁴ en 1994, realizaron un estudio clínico fase II doble ciego, en 20 pacientes, empleando el Factor de Crecimiento Epidérmico en el tratamiento de pacientes pediátricos quemados. Se diseñó este estudio para obtener evidencia de eficacia del factor de crecimiento. Todos los pacientes completaron el tratamiento según estuvo previsto. La distribución por edades registró la mayor frecuencia entre 1 y 5 años con 11 pacientes, siguiéndole en orden 8 pacientes comprendidos entre los 11 y 14 años de edad. Solo 1 paciente estuvo comprendido entre los 6 y 10 años de edad. La distribución por sexos presentó un mayor número de pacientes masculinos, con un 60% del total, y según el color de la piel mostró un 70% de pacientes blancos y un 30% de raza negra y mestizos. En relación al agente etiológico, en el 50% fueron líquidos hirvientes, en el 35% los derivados del petróleo y en el 15% la manteca caliente. Ambos grupos fueron homogéneos en los aspectos en cuanto a la profundidad de las lesiones. El total de días que demoró la cicatrización fue significativamente menor en el grupo que recibió Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (FCE-hr). En las lesiones dérmicas superficiales no hubo diferencias significativas. En las quemaduras dérmicas profundas e hipodérmicas, disminuyó el tiempo de cicatrización o de preparación del lecho para injerto en el grupo tratado con FCE-hr en aproximadamente 5 y 4 días, respectivamente. Las diferencias encontradas resultaron altamente significativas a favor del grupo que recibió Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante. En el seguimiento a largo plazo, al año de evolución se observó que la piel lesionada tenía textura normal, alteraciones de la coloración mínimas tanto en extensión como en intensidad, y no se constató la formación de cicatrices hipertróficas ni queloides.

En 1994, la Sociedad Iberoamericana de

Biología Aplicada a la Salud de La Habana, Cuba, publicó un estudio realizado por Martínez y colaboradores¹⁷ de 349 pacientes tratados con Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (10 mcg/g) en crema hidrófila de Sulfadiazina de Plata al 1%. Se obtuvo un promedio de 7,97 +/- 2,87 y 9,20 +/- 3,02 días de cicatrización en las quemaduras dérmicas superficiales, en los menores y mayores de 15 años de edad, respectivamente. En las quemaduras dérmicas profundas se obtuvo un promedio de 9,47 +/- 3,12 días de cicatrización en menores de 15 años y 11,1 +/- 4,02 días en los adultos. Estos resultados, comparados con los datos históricos, indican que el Factor de Crecimiento Epidérmico en esta formulación acelera el proceso de cicatrización de las quemaduras.

En el 2003, Tsang y colaboradores²¹ publicaron un estudio doble ciego randomizado y controlado en 61 pacientes distribuidos en tres grupos. El grupo 1 fue tratado con Actovegin al 5% (Actovegin es una proteína de ternera utilizada para mejorar la utilización de oxígeno y para promover la absorción de nutrientes dentro de la célula; es utilizada para la úlcera varicosa). El grupo 2 fue tratado con Actovegin y Factor de Crecimiento Epidérmico al 0,02%, y el grupo 3 con Actovegin al 0,04% más Factor de Crecimiento Epidérmico. La principal conclusión de este estudio es que 20 de los 21 pacientes con úlceras por pie diabético tuvieron curación con la aplicación diaria de Actovegin al 0,04% más Factor de Crecimiento Epidérmico. La diferencia en la tasa de curación con el grupo control, que no tenía Factor, fue estadísticamente significativa. La curación en el grupo de Actovegin al 0,04% se acompañó de una reducción significativa en el tiempo promedio de curación.

Hong y colaboradores,¹³ en el 2006, publicaron un estudio realizado en 68 pacientes con úlceras de pie diabético que utilizaron tratamiento con el Factor de Crecimiento Epidérmico al 0,005% dos veces al día y cubrieron las heridas con hidrocoloides; otro grupo de pacientes fue tratado únicamente con una cobertura compuesta sin el Factor. En el grupo de los pacientes tratados con

el Factor de Crecimiento Epidérmico, la curación completa de las úlceras se realizó en el 76% de los pacientes dentro de un promedio de 46 días. No se observó recurrencia durante los siguientes 6 meses.

En el 2007, Mohan y colaboradores¹⁸ publicaron un estudio Fase IV realizado en 135 pacientes que fueron tratados con el Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante, el cual fue clonado y sobreexpresado por *E. Coli*, el cual mostró una mejoría en la curación de las úlceras crónicas de pie diabético con una reducción significativa en la duración de la curación, además de proveer excelente calidad de cicatrización y reepitelización.

Fernández-Montequín y colaboradores⁸ reportaron en el 2009 un estudio clínico Fase II randomizado, doble ciego, en 41 pacientes con úlceras grado 3 y 4 en la clasificación de Wagner de úlceras de pie diabético, a los que se les infiltró de una forma intralesional el Factor de Crecimiento Epidérmico. Los pacientes fueron randomizados a recibir el Factor de Crecimiento Epidérmico (75 ó 25 mcg) o placebo, acompañados con buenos cuidados de las heridas, 3 veces por semana durante 8 semanas. El principal criterio de valoración fue la cobertura de la ulceración con tejido de granulación mayor al 50% a las 2 semanas. Los resultados de este estudio demostraron una diferencia de por lo menos el 30% respecto al grupo control después de 2 semanas de tratamiento. La adherencia al tratamiento es importante para una completa granulación, la cual, adicionalmente, se acelera por el Factor de Crecimiento Epidérmico. El tiempo de curación de la herida fue más corto en el grupo que utilizó la dosis más alta del Factor.

Ese mismo año, Fernandez-Montequín y Betancourt⁹ realizaron un estudio abierto prospectivo en 20 pacientes con diabetes mellitus, a los que les aplicaron intralesional el Factor de Crecimiento Epidérmico, 75 mcg 3 veces a la semana, hasta que completaron la curación de la úlcera. La granulación completa se alcanzó en todos los pacientes en 23,6 +/-3,8 días. El cierre completo de la herida se obtuvo en el 85% de los

casos en 44,3 +/- 8,9 días. La amputación no fue necesaria en ninguno de los casos.

De la misma manera, Velásquez y colaboradores²² publicaron en el 2010 un estudio prospectivo realizado en 32 pacientes con úlceras de pie diabético, en donde se aplicó Factor de Crecimiento Epidérmico 3 veces por semana de forma intralesional. La granulación, así como la cicatrización de las lesiones, se logró en el 90,62% de los pacientes, en un término promedio de 46,5 días +/-8,9. La amputación solo fue necesaria en el 9,38% de los casos. El esquema terapéutico de la administración intralesional del Factor de Crecimiento Epidérmico puede completar el cierre, ser seguro y conveniente para sanar las úlceras del pie diabético avanzado.

Referencias

1. Alemdarog˘lu C, Zelihagu˘l Deg˘im *, Nevin, Fatih Zor , Serdar O˘ ztu˘rk , Deniz Erdog˘an. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. Burns 32 (2006) 319-327
2. Alert J, Rodriguez J, Lombardero J, Perez R. Acci3n radioprotectora local del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante: reporte preliminar. Interferon y Biotecnología 1989, 6 (1): 62-66.
3. Barroso M, Fonseca R, Alert J, Alsina S, Vázquez E, Lombardero J, Pérez R. Efecto del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano recombinante sobre úlceras cutáneas. Reporte preliminar. Interferón y biotecnología 1989; 6(1):57-61.
4. Borges H, Martínez A, López L, ung E, Wade M, mella C, hernández F, González T, López P. Empleo del Factor de Crecimiento Epidérmico en el tratamiento de pacientes pediátricos quemados. Estudio a doble ciegas. Trabajo publicado en Biotecnología Aplicada, Volumen 11, Número 3, 1994.
5. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger LJ 3rd, Holtzin L, Schultz GS, Jurkiewicz MJ, Lynch JB. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. N Engl J Med. 1989 Jul 13;321(2):76-9.
6. Cho L, Leema H, Leeb J, Chan K. Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor Biomaterials 26 (2005) 4670-4676.

7. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating icisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem* 1962;237:1555-62.
8. Fernández-Montequín J, Mena G, Santiesteban L. Tratamiento y recuperación del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner tras aplicar el Heberprot-P- Biotecnología Aplicada 2010;27:110-112
9. Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, Mola EL, Galan-Naranjo K, Ramírez-Navas M, Bermúdez-Rojas S, Rosales F, García-Iglesias E, Berlanga-Acosta J, Silva-Rodríguez R, García-Siverio M, Martínez LH. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int Wound J* 2009;6:67-72.
10. Gainza G, Aguirre J, Pedraza J, Hernández R, Igartua M. rhEGF-loaded PLGA-Alginate microspheres enhance the healing of full-thickness excisional wounds in diabetised Wistar rats *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 50 (2013) 243-252
11. Hardwicke J, Hart J, Bell A, Duncan R, Thomas D, Moseley R. The effect of dextrin-rhEGF on the healing of full-thickness, excisional wounds in the (db/db) diabetic mouse *Journal of Controlled Release* 152 (2011) 411-417
12. Hardwicke J, Schmaljohann D, Boyce D, Thomas D. Epidermal Growth factor therapy and wound healing-past, present and future perspectives. *Surgeon*, 1 June 2008 172-77
13. Hong J, Kim Y, Lee S, Sun Hee Kim. The Effect of Continuous Release of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rh-EGF) in Chitosan Film on Full Thickness Excisional Porcine Wounds (*Ann Plast Surg* 2008;61: 457-462)
14. Hong J, Don Jung H, Kim Y. Recombinant Human Epidermal Growth Factor (EGF) to Enhance Healing for Diabetic Foot Ulcers *Ann Plast Surg* 2006;56: 394-398)
15. Kılıçaslan SM, Co-kun Cevher S, Güleç Peker EG. Ultrastructural changes in blood vessels in epidermal growth factor treated experimental cutaneous wound model. *Pathol Res Pract*. 2013 Aug 16. pii: S0344-0338(13)00208-2
16. Marrón GI, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, Nahai F, Schultz Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Surg Reconstr*. 1991. Agosto; 88 (2): 189-94; discusión 195-6.
17. Martínez A, López LD, Pérez Raúl, Antón J, Peón O, Taquechel L, Pérez L, Martínez E, Domínguez F, Victorino E, Hernández F, Gonzáles T, López P. Uso del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante en crema de sulfadiazina de plata en el tratamiento de pacientes quemados. *Sociedad Iberoamericana de Biotecnología Aplicada a la Salud*. La Habana, Cuba.
18. Mohan K. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-DTM 150): Effect on healing of diabetic foot ulcers *Diabetes Research and Clinical Practice* 78 (2007) 405-411
19. Nanney LB, Sudberg JP, King LE. Increased epidermal growth factor receptor in fsn/fsn mice. *The Journal of Investigative Dermatology* 1996, 106: 1169-1174.
20. Quiñones M, Mccook J, Zacca E, Martínez M. Efecto del Factor de Crecimiento Epidérmico en el tratamiento de úlceras de miembros inferiores de etiología post-flebítica. Trabajo publicado en *Progreso en Ciencias Médicas*, Venezuela, 1991; 5:11-14.
21. Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, Kam G, Leung L, Chan CW, Chu CM, Lam EK. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003;26(6):1856-61.
22. Velázquez W, Valles A, Curbelo W. Impacto del Heberprot-P en el tratamiento de las úlceras del pie diabético *Biotecnología Aplicada* 2010;27:129-135

Hebermin[®]

Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante,
Sulfadiazina de plata

Hebermin®

Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante,
Sulfadiazina de plata

