



REVISIÓN

Un enfoque para el tratamiento de las úlceras de origen vascular: revisión y papel del factor de crecimiento epidérmico



J. Esquirol Causa^{a,b,*} y E. Herrero Vila^{a,c}

^a Centro Médico Teknon, Barcelona, España

^b Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia (SURF), Escoles Universitàries Gimbernat (adscrita a la UAB), Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^c Servei de Medicina Preventiva, Àptima, Terrassa, Barcelona, España

Recibido el 19 de agosto de 2015; aceptado el 1 de octubre de 2015

Disponibile en Internet el 18 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Factor de crecimiento epidérmico;
Úlcera de la pierna;
Apósitos biológicos

KEYWORDS

Epidermal growth factor;
Leg ulcer;
Biological dressings

Resumen Revisión de evidencia y opciones terapéuticas del factor de crecimiento epidérmico recombinante humano bioidéntico (rhEGF) en úlceras vasculares. El rhEGF ha evidenciado eficacia, tolerabilidad y seguridad, considerándose tratamiento adyuvante o emergente en guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Se dispone de rhEGF mediante formulación magistral, asegurando estabilidad, efectividad y seguridad, permitiendo la individualización (adición de principios activos, cambios de galénica). Los compuestos con rhEGF mediante formulación magistral pueden considerarse indicados en el tratamiento de úlceras vasculares.

© 2015 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

One approach to treating vascular ulcers: Review and role of epidermal growth factor

Abstract Review of scientific evidence and therapeutic options of recombinant human bioidentical epidermal growth factor (rhEGF) for vascular ulcers. Efficacy, with excellent tolerability and safety has been demonstrated with rhEGF, and it has been considered as an adjuvant or emerging treatment in evidence based clinical practice guidelines. rhEGF is available by magistral prescription, ensuring stability, effectiveness and safety, allowing individualisation (addition of active principles or dose personalisation). Compounds with rhEGF can be considered for managing vascular ulcers.

© 2015 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: esquirol@dr.teknon.es, docjordi@gmail.com (J. Esquirol Causa).

Introducción

Las úlceras vasculares en extremidades inferiores presentan difícil tratamiento, requieren curas durante largo tiempo, suelen causar dolor y producen importantes complicaciones y repercusiones en los pacientes (físicas, psicológicas, sociales y económicas: estigmatización social y largos períodos de baja laboral). Con una incidencia del 1-2%, que aumenta con la edad¹⁻³, cuestan unos 9.569 euros/año/paciente (Alemania), 300-600 millones de libras/año (Reino Unido) o más de 2.000 millones de dólares/año (EE. UU.)^{1,3}.

Existen guías de práctica clínica basadas en la evidencia para manejarlas atendiendo a su fisiopatología, sintomatología y estadificación⁴⁻⁶, y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) se incluye como tratamiento coadyuvante en las más recientes⁷.

Se presenta este resumen sobre revisiones, guías clínicas y evidencias de la aplicación del EGF como coadyuvante en el tratamiento de las úlceras vasculares. El primer artículo de uso de EGF biosintético en úlceras data de 1986, mostrando en animales de experimentación un aumento de la velocidad de curación en las heridas tratadas con EGF humano obtenido por ingeniería genética⁸. Posteriormente, Gonzalez et al.⁹ publicaron en 1995 los resultados de un ensayo aleatorizado con 60 pacientes, analizando el uso de EGF asociado a sulfadiazina argéntica en úlceras venosas respecto al grupo que había recibido tratamiento únicamente con sulfadiazina, aunque los resultados no eran significativos por la escasa cantidad de pacientes incluidos.

El factor de crecimiento epidérmico recombinante humano bio idéntico

La recombinación genética y la investigación translacional permiten disponer de EGF recombinante humano bio idéntico (EGF heterólogo, *recombinant human epidermal growth factor* [rhEGF]) en concentraciones precisas y estables, útil como principio activo. Por su composición y concentración precisas, el rhEGF bio idéntico puede complementar la obtención de EGF a partir de sangre del propio paciente (*platelet rich plasma* [PRP], que contiene además *platelet-derived growth factor* [PDGF], *transforming growth factor* [TGF], *platelet factor interleukin* [IL], *platelet-derived angiogenesis factor* [PDAF], *vascular endothelial growth factor* [VEGF], *insulin-like growth factor* [IGF] y fibronectina); asimismo, el rhEGF es un principio activo de más fácil disposición, mayor pureza y menor coste que factores provenientes del PRP (EGF autógeno)^{10,11}. No se dispone de estudios comparativos de coste-eficacia entre el PRP y el uso de EGF para la curación de las úlceras vasculares.

El EGF promueve el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares¹² mediante la unión con su receptor específico de membrana (*epidermal growth factor receptor* [EGFR])¹³; se encuentra fisiológicamente en plaquetas¹⁴, macrófagos y fluidos (orina, saliva, leche y plasma)¹⁵, así como en el exudado de las úlceras¹⁴; consiste en un polipéptido de 53 aminoácidos y 6 residuos de cisteína, que presenta 3 puentes disulfuro intramoleculares («dominio EGF»)¹⁶ fundamentales para la afinidad con el receptor. Como otros factores de estructura parecida al EGF («dominio EGF»)¹⁷, es sintetizado asociado a la membrana

celular en forma promotora y es activado mediante escisión proteolítica al liberarse a la matriz intercelular.

El complejo activado EGF-EGFR promueve la proliferación queratinocítica aumentando su adhesividad y motilidad, modulando su propia actividad por retroalimentación; en queratinocitos y otras células cutáneas suprime la expresión de genes responsables de la diferenciación celular epidérmica¹⁸ promoviendo el mantenimiento, la integridad y la regeneración cutánea. El rhEGF de manera natural produce proliferación, migración celular y síntesis de fibras de colágeno de tipo I en fibroblastos cutáneos acelerando la curación de las heridas, aumentando la velocidad de reepitelización y regulando el infiltrado inflamatorio^{14,19}, la función de barrera y defensa ante la infección. Incide sobre la expresión y la activación del sistema del complemento en la epidermis y queratinocitos²⁰, cuya activación como respuesta a una lesión aguda constituye un proceso beneficioso pero que parece no activarse en las heridas crónicas (impidiendo la curación). El EGF parece estimular la migración y la proliferación fibroblástica, sugiriendo una estrategia terapéutica útil para la curación de heridas²¹⁻²³ y para la medicina regenerativa cutánea y de los folículos pilosos²⁴. El EGF se relaciona asimismo con el epitelio digestivo alto²⁵ y otros epitelios y mucosas (desarrollo embrionario del árbol bronquial, epitelio corneal y conjuntiva ocular)²⁶.

El efecto mitogénico requiere la presencia continuada del factor durante 3-4 días (inicio del efecto terapéutico), y su ausencia disminuye la actividad del receptor en unas 4h²⁷. De manera natural y en la cicatrización por segunda intención, el EGF interviene en el efecto de epitelización y remodelación en el período tardío, a partir de los 12 días¹⁴.

La actividad anómala de los receptores parece producir patogenicidad²⁶; actividades anormalmente altas de EGFR en algunos tumores cutáneos se relacionan con mutaciones del receptor más que con aumentos en la actividad o concentración del EGF²⁸: la disregulación del receptor se considera independiente de los niveles de EGF o de la unión EGF-EGFR²⁹, por lo que el uso clínico de rhEGF no induciría el funcionamiento alterado en receptores normales. Conocer los mecanismos bioquímicos de estos tumores ha permitido desarrollar quimioterápicos y anticuerpos monoclonales inhibidores del EGFR, cuya toxicidad cutánea (erupción, sequedad, alopecia)³⁰ mostrarían las funciones homeostáticas dependientes del EGFR^{31,32}.

La comprensión de los mecanismos moleculares relacionados con el EGF, la disponibilidad de rhEGF y el desarrollo de formulaciones estables han permitido determinar efectos, posibilidades, indicaciones y seguridad del rhEGF como terapia y posibilitar su uso clínico.

rhEGF: evidencias de uso en úlceras vasculares

Las úlceras son lesiones elementales dermatológicas que en ocasiones presentan tendencia a cronificar, dependiendo de su causa. Las vasculares son lesiones con pérdida de sustancia por alteraciones en la circulación sanguínea en las extremidades inferiores, de difícil tratamiento; pueden afectar a las capas superficiales de la piel o planos más profundos, tejidos musculares y óseos. Se suelen clasificar en arteriales, venosas o mixtas (arteriovenosas), linfáticas o

Tabla 1 Principales tipos de úlceras vasculares

Venosas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Úlcera varicosa</i>: secundaria a insuficiencia venosa (frecuentemente sobre vena superficial o perforante) • <i>Úlcera postflebítica</i>: en zonas con secuelas crónicas de trombosis venosa profunda
Arteriales (vasculopáticas, isquémicas)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Úlcera arteriosclerótica</i>: por isquemia crónica periférica • <i>Úlcera hipertensiva</i> (de Martorell, angiodermatitis necrótica): en HTA diastólica mal controlada • <i>Tromboangitis obliterante</i> (enfermedad de Buerger): vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre que ocasiona trombosis
Mixtas (arteriovenosas)	Compuestas entre los tipos anteriores
Neuropáticas	Con neuropatía periférica (generalmente diabética, indolora, sobre puntos de presión)
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones cutáneas de linfedema: lesiones tróficas en paciente con linfedema primario, o secundario (úlceras, exudación, hiperpigmentación, etc.)⁸² • Angiodisplasias • Iatrogénicas • Agentes físicos/químicos (pernio, congelación)

neuropáticas (tabla 1); un tipo especial es el pie diabético, que suele presentar asociadas afectación arterial macrovascular y neuropatía por afectación microvascular. Otros tipos menos frecuentes son angiodisplasias, iatrogénicas o producidas por agentes físicos o químicos (congelación, pernio).

La curación de cualquier herida comprende 3 fases sucesivas (inflamación, proliferación y remodelado), implicando la participación de diversos tipos celulares. En este proceso intervienen factores de crecimiento como el EGF^{33,34}; cambios en estos factores pueden alterar el proceso³⁵.

Las heridas agudas generan factores de crecimiento que contribuyen a su curación, mientras que las heridas crónicas (úlceras vasculares, diabéticas, por presión, etc.) pierden el equilibrio en sus factores de crecimiento enlenteciendo o imposibilitando su curación (úlceras como las de origen diabético son deficitarias en factores de crecimiento)³⁵⁻³⁷. La aplicación exógena de factores implicados (EGF o combinaciones de factores), otras moléculas exógenas (algunos fármacos y oligoelementos) o injertos celulares obtenidos por bioingeniería pueden acelerar la curación^{2,33,38}; contrariamente, infección³⁹, corticosteroides, denervación o hemorragia en el lecho de la herida la enlentecen³³. En úlceras de origen venoso (las más frecuentes) el objetivo del tratamiento será una curación superior al 40% en 4 semanas («modelo de las 4 semanas»); más allá de ese período, los pacientes podrían ser tributarios de intervenciones avanzadas, como cirugía o injertos de piel humana u obtenidos por bioingeniería (no persisten en el tiempo, sino que aportan una cascada de factores de crecimiento y citoquinas que estimulan la curación de la úlcera)^{2,40}.

Aunque el tratamiento tópico es fundamental en las úlceras vasculares, cabe destacar que siempre se considera adicional al control de la enfermedad de base. Adicionalmente, en diseño de ensayo clínico controlado hay experiencias del uso del abordaje quirúrgico, comparado con el tratamiento con vendaje compresivo, en que la corrección quirúrgica del reflujo venoso puede reducir la recurrencia de las úlceras a los 12 meses⁴¹.

El uso terapéutico del rhEGF sobre úlceras crónicas ofrece evidencias alentadoras, por lo que algunas revisiones y guías de práctica clínica basadas en la evidencia han incluido algunos factores de crecimiento como

«tratamientos emergentes»⁷ o como «agentes adyuvantes» que podrían ser útiles para el tratamiento de las úlceras⁴²; a este propósito, las Guías australianas y neozelandesas mencionan los factores de crecimiento queratinocitario en el tratamiento de las úlceras venosas, concretamente del preparado Repifermin®, forma truncada del factor de crecimiento fibroblástico-10 (conocido como factor de crecimiento keratinocítico-2 [KGF-2])⁴³. En una dirección semejante, guías como la de Robson et al.⁴⁴ o de la *Wound Healing Society*⁴⁵ incluyen las conclusiones de resultados de ensayos analizando factores como el factor de crecimiento fibroblástico, estimulante de colonias, de citoquinas, y otros. Las guías NICE, actualmente en revisión, incluyen la recomendación de uso de EGF y otros factores de crecimiento como tratamiento coadyuvante en problemas del pie diabético⁴⁶. En el borrador de elaboración de esta guía⁴⁷ se incluyó el tema de los factores de crecimiento como una de las «review questions» (punto 4.5.3), incluyendo la revisión sistemática de 4 estudios sobre el uso de EGF en pie diabético (Afshari et al., 2005; Fernández-Montequin et al., 2009⁴⁸; Tsang et al., 2003⁴⁹; Viswanathan et al., 2006), siendo en el de Fernández-Montequin et al. (n = 149) en el que se observaron diferencias significativas a favor del grupo al que se administró rhEGF.

El estudio de Hardwicke et al.⁵⁰ analiza el efecto de EGF en heridas crónicas, relacionándolo con la degradación del EGF por las proteasas de la herida crónica, sugiriendo que la forma de liberarse el EGF es fundamental para su efecto. Existen evidencias con distintos diseños experimentales tanto en animales de experimentación como sobre humanos: se ha utilizado el EGF con resultados satisfactorios en forma de gel tópico (para úlceras vasculares de todos los tipos, especialmente en pie diabético)^{49,51,52}, como ungüento tópico⁵³, spray (en úlceras diabéticas)^{54,55}, apósitos (asociado a diversos principios activos)⁵⁶, inyectable (tratamiento de úlceras del pie diabético y de la úlcera hipertensiva de Martorell)^{48,40,57,58}. Se ha demostrado el valor predictivo positivo de la respuesta al rhEGF de la úlcera diabética en la aparición de tejido de granulación y el cambio de tamaño en el área de la úlcera⁵⁹. Gainza et al.⁶⁰ utilizan rhEGF en nanopartículas lipídicas como vehículo para la aplicación del factor en la terapéutica de úlceras

cutáneas, mientras que otros autores proponen el uso de otros materiales de última generación con fines similares⁶¹.

El rhEGF sobre heridas «limpias» producidas por objetos cortantes (heridas quirúrgicas, con bordes precisos y próximos, sin detritus ni infección) evidencia un aumento en la velocidad de curación, cicatrices de menor grosor y mayor flexibilidad⁶²; análogamente, se ha usado como terapia para aftas orales o lesiones de la mucosa digestiva (por administración vía endoscópica), para lesiones corneales, etc.⁴.

Formas de prescripción del rhEGF: formulación magistral

En galénica adecuada y dosis precisa, el EGF es estable y efectivo sin efectos secundarios ni colaterales importantes en patologías de piel y mucosas, en prevención primaria o como tratamiento, con indicaciones en diversas especialidades (dermatología, cirugía, oftalmología, digestología, otorrinolaringología, medicina estética, regenerativa, etc.)^{4,63}. Como efectos indeseables de la inyección intralesional de rhEGF durante más de 4 semanas se ha reportado algún caso de escalofríos; el dolor local o la sensación de quemazón postinyección fue de poca importancia, sin diferencias significativas respecto al grupo control⁴⁸. En el trabajo de Doerler et al.⁶⁴ (n=31) se especifica la efectividad del apósito utilizado, así como su seguridad, aunque algunos pacientes abandonaron el estudio por infección (2 pacientes) o dolor (2 pacientes).

La *formulación magistral* es idónea para la disponibilidad del rhEGF: permite almacenar durante largo tiempo rhEGF estable en las condiciones previas a su constitución en la farmacia formuladora u hospitalaria, y constituir «a demanda» los compuestos finales justo antes de su uso en condiciones óptimas, garantizando la estabilidad de la molécula en la fórmula constituida durante meses.

La versatilidad de la formulación magistral permite personalizar tratamientos, individualizar dosis y combinar principios activos según las necesidades. La aplicación del rhEGF se ha referenciado en diferentes concentraciones de gel^{49,51,52} o de crema tópica^{65,66}, ungüento (10 µg/g, 2 al día, 14 días)⁵³, apósitos (capas esponjosas hidratadas: superior con ácido hialurónico de alto peso molecular e inferior idéntica más arginina, vitamina C ± EGF)^{56,67}, spray conteniendo 0,005% de EGF (Easyef®) más hidrocoloide⁵⁵, spray asociado a eritropoyetina⁵⁴, inyectable (Heberprot-P®), previa recomposición de liofilizado^{48,57,68}, micropartículas (6,44 ± 2,45 µm) de ácido poli-lacto-co-glicólico y seroalbúmina como transportadoras,⁶⁹ péptido carabina (*chaperon*) TD1 para facilitar el paso transdérmico por vía tópica, además del rLMWP-EGF⁷⁰ o un péptido combinado TD1-EGF de idéntica actividad biológica que el EGF y mayor penetración transdérmica.

Se comercializan presentaciones aptas y estables de rhEGF para la formulación magistral en ampollas individuales de 1 y 5 ml con concentraciones de 1 µg/ml, apropiadas para constituir crema, emulsión (concentración final de EGF: 0,33 µg/10 g, o 1 µg/30 g) u otras galénicas (loción, apósito, spray, etc.).

Se ha demostrado estabilidad superior a un mes del rhEGF en preparaciones de cremagel, en emulsión y en gel a base de silicona. Según la última actualización en las

recomendaciones internacionales para el estímulo de la cicatrización⁷¹, el uso de productos basados en siliconas se concibe como un tratamiento bien establecido en la prevención y el tratamiento de las cicatrices hipertróficas y de amplia utilización en la práctica clínica, aunque la calidad de la evidencia científica sea mejorable según las revisiones Cochrane⁷²; el uso de las siliconas en gel mejora las limitaciones inherentes a las láminas de silicona, haciendo estos geles adecuados para su uso incluso en zonas como la cara y el cuello.

En la [tabla 2](#) se detallan posibles indicaciones de uso del rhEGF en úlceras vasculares, y en la [tabla 3](#) se enumeran algunas fórmulas magistrales de rhEGF con sus posibles indicaciones y posologías; la versatilidad de la formulación magistral permite la elaboración de fórmulas con diferentes concentraciones o la adición de principios activos, personalizando la fórmula con rhEGF según las necesidades individuales de cada paciente.

Utilización de apósitos según la fase de evolución de la úlcera e indicación de rhEGF

El abordaje terapéutico de las úlceras vasculares incluye, además del control metabólico y de enfermedades de base, la limpieza de la herida y el cuidado del tejido lesional, el control de la infección, el desbridamiento (en casos en que sea necesario), el vendaje (en los casos indicados) y la utilización de apósitos sobre la lesión.

Los apósitos deben enfocarse a la curación, controlar el exudado, aumentar el bienestar, asegurar la compresión y prevenir la adhesión del vendaje sobre la úlcera en los casos en que esté indicado².

Las curas en ambiente húmedo evidencian ligeramente una mayor rapidez que la cura mediante gasa seca: la humedad mantiene la velocidad de epitelización y reduce la pérdida de tejido (grado de recomendación C); deben utilizarse apósitos no adhesivos⁷³, protectores de agresiones externas (físicas, químicas o bacterianas), que mantengan la humedad de la úlcera mientras evitan el exceso de humedad en el tejido perilesional; deben facilitar la eliminación del tejido necrótico y absorber el exudado, adaptarse a la forma de la lesión, ser fáciles de aplicar y retirar dejando pocos residuos.

El uso de siliconas como excipiente, en forma de gel o como láminas de silicona, parece tener un efecto beneficioso en el proceso de curación de las heridas y prevención de las cicatrices hipertróficas desde hace más de 20 años⁷⁴; su efectividad es atribuida al aumento de la hidratación de la piel de la zona por la oclusión producida por la silicona, característica inherente al producto. Se consideran los productos con silicona (en gel o lámina) el tratamiento *gold standard* para la prevención de la aparición de cicatrices anómalas (incluyendo heridas quirúrgicas)⁷⁵ y para el tratamiento de las cicatrices en general⁷⁶.

Se observan leves aumentos de eficacia con apósitos de ácido hialurónico, hidrogeles o productos impregnados con plata, aunque su relación coste-efectividad es discutida^{2,73}. Existen apósitos con distintas composiciones (hidrocoloides, alginatos, hidrogeles, poliuretanos, apósitos de plata o carbón, etc.), con asociaciones fijas o que permiten la individualización por asociación con otros principios activos¹.

Tabla 2 Resumen de tratamientos recomendados según la fase de curación de las úlceras vasculares (ver bibliografía en el texto)

Fases	Productos	Combinaciones	Posibilidad de asociar rhEGF
<i>Limpieza de la úlcera</i>			
Escara seca	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrogeles • Colagenasa • Hidrocoloide en placa 	Hidrocoloide + colagenasa o hidrogel	Sí (no si desbridamiento enzimático)
Fibrina, esfacelos	<ul style="list-style-type: none"> • Carbón activado + plata • Hidrogeles • Espumas de poliuretano 	Hidrofibras + colagenasa + hidrogel	
<i>Granulación</i>			
Mixta (restos de esfacelos)	<ul style="list-style-type: none"> • Colagenasa • Hidrogeles • Espumas de poliuretano • Alginato 	Cualquier apósito + colagenasa o hidrogel	Sí (no si desbridamiento enzimático)
Completa	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrofibras hidrocoloidales 		Sí (no si desbridamiento enzimático)
Proliferante	<ul style="list-style-type: none"> • Espumas de poliuretano • Alginato de calcio • Polvo de colágeno 	Evitar mantener la humedad en el lecho de la herida	Sí
<i>Epitelización</i>			
	<ul style="list-style-type: none"> • Placa de silicona • Hidrocoloide extrafino • Película de poliuretano • Polvo de colágeno 	Placa de silicona + centella asiática	Sí

No se recomiendan compuestos a base de miel⁷³, soluciones sobresaturadas de azúcar, ni el uso rutinario de apósitos que contengan plata, antisépticos locales o antibióticos a largo plazo⁷⁷.

Según la etiología de la úlcera, el abordaje terapéutico general será distinto (tabla 4). Los servicios especializados en úlceras son los que óptimamente pueden dar tratamiento a las úlceras vasculares^{73,78}.

Según la fase evolutiva de la úlcera, las guías de práctica clínica prevén las indicaciones de uso de diversos tipos de apósitos sobre el lecho de la úlcera (tabla 2), ya sean considerados apósitos primarios (en contacto con la superficie de la lesión) o secundarios (que establecen una barrera impermeable o semipermeable con el exterior)⁷⁹. Como coadyuvante puede ser útil aplicar compuestos que contienen rhEGF para aumentar la velocidad de curación⁸⁰; la base

Tabla 3 Posibles formulaciones magistrales de compuestos conteniendo EGF, a partir de los datos expuestos en el texto (ver bibliografías contenidas en el texto)

Factor de crecimiento epidérmico (<i>epidermal growth factor</i> , EGF) Formulación magistral		
<i>Fórmula base</i>	Factor de crecimiento epidérmico 1 amp. (EGF) Cremagel csp 30 g.	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulante de la granulación • Base (crema/cremagel/silicona)
<i>Combinación de otros compuestos, según necesidad</i>		
Infección por <i>Pseudomonas</i> spp. Necesidad de apósito de plata, infección por anaerobios Según antibiograma		Gentamicina sulfato 1% Sulfadiacina argéntica 1% Neomicina 0,35% Clorhexidina 0,5% Ácido fusídico 600 mg Otro antibiótico
Infección fúngica (según antibiograma) Mantenimiento de la humedad		Ketoconazol 2% Ácido hialurónico 1% Carboximetilcelulosa 1%
Estímulo adicional de epitelización		Centella asiática 0,01 g. Aceite de rosa mosqueta

Tabla 4 Abordajes terapéuticos específicos de las úlceras vasculares y grados de recomendación (ver referencias bibliográficas en el texto)

Abordaje terapéutico específico	Grado de recomendación
<i>Úlceras venosas/linfáticas</i> (índice tobillo/brazo: 0,9-1,2)	
Vendaje compresivo multicapa, apósitos no adherentes	A
Elevación de la extremidad, ejercicio físico	C
Mantenimiento de la humedad, desbridamiento	
<i>Úlceras arteriales</i> (isquemia severa: índice tobillo/brazo < 0,5)	
Vendaje compresivo contraindicado	C
Valoración por cirugía vascular, revascularización	C
Control del dolor, tratamiento de la isquemia	
Si lesión irreversible, cura seca con povidona yodada para evitar necrosis húmeda por sobreinfección; desbridamiento no agresivo	
<i>Úlceras mixtas</i> (índice tobillo/brazo: 0,5-0,9)	
Vendaje de contención si índice tobillo/brazo $\geq 0,7$ (valores menores, vendaje contraindicado)	
<i>Úlceras neuropáticas</i>	
Control de la isquemia, evitar puntos de presión, mantenimiento de la humedad, desbridamiento	

de rhEGF se puede formular como una crema o cremagel conteniendo 0,033% de rhEGF (tabla 3), pudiéndose añadir otros principios activos según criterio facultativo y según las necesidades particulares del paciente. El rhEGF puede aplicarse en diversos formatos (hidrocoloide, hidrogel, geles de silicona, etc.) o administrarse directamente sobre el lecho de la úlcera previamente a la administración del apósito, crema o gel elegido (mientras el vehículo no contenga enzimas proteolíticas o urea, que inactivarían el rhEGF; al ser una proteína, la mayoría de enzimas proteolíticas inespecíficas podrían inactivar el factor).

Limpieza de la úlcera. En presencia de escaras (especialmente en úlceras por presión en estadio IV)⁸¹, cuando existan escaras secas estarán indicados productos que mantengan la humedad y eliminen tejidos desvitalizados: hidrogeles o hidrocoloides en placa, pudiéndose combinar con carboximetilcelulosa o colagenasas; en presencia de fibrina y esfacelos serán útiles productos con carbón activado y plata, hidrogeles y espumas de poliuretano, en combinaciones de hidrofibras con colagenasa. Según su mecanismo de acción, el rhEGF podría ser útil asociado a geles para estimular la aparición de tejido de granulación mientras el tejido necrótico desaparece, aunque la parte que no se pusiera en contacto con el tejido de granulación no podría ejercer su función. No está indicado el rhEGF asociado a un desbridamiento enzimático, ya que algunas enzimas inactivarían el rhEGF. Se recomienda la fórmula base (tabla 3) compuesta de rhEGF y ácido hialurónico más una base de cremagel. Únicamente en infección local estaría indicada la adición de antibióticos específicos, según antibiograma.

Con la aparición de *tejido de granulación*, las guías muestran la utilidad de todo tipo de apósitos húmedos con colagenasas o hidrogeles para eliminar por completo los restos de esfacelos, en su caso; en tejido de granulación proliferante sin restos necróticos se recomienda evitar el exceso de humedad en el lecho de la úlcera (el exceso de exudado reduce la presencia de factores de crecimiento, dificultando la curación)⁵ mediante espumas de poliuretano, alginato de calcio o productos con polvo de colágeno.

Independientemente de la presencia de esfacelos, estará indicado el mantenimiento de la humedad; el mecanismo de acción del EGF sugiere la aplicación al apósito elegido de la fórmula base con rhEGF (con o sin ácido hialurónico), manteniendo la humedad adecuada y añadiendo carboximetilcelulosa para absorber el posible exceso de humedad.

En la *fase de epitelización*, las guías proponen estimular la epitelización mediante placas de silicona, hidrocoloides extrafinos, películas de poliuretano o polvo de colágeno; algunas recomiendan también el uso de productos de centella asiática como estimulantes de la epitelización¹. Según el mecanismo de acción, podría aplicarse también en esta fase la fórmula base de rhEGF, añadiendo si se considera preceptivo un extracto de centella asiática.

Conclusiones

El factor de crecimiento epidérmico recombinante humano bio idéntico (rhEGF) ha sido probado en úlceras vasculares (venosas, arteriales, diabéticas, etc.) en humanos y en animales de experimentación, evidenciando eficacia y siendo incluido como tratamiento adyuvante o emergente en guías de práctica clínica actualizadas para el abordaje terapéutico de úlceras vasculares en humanos.

No se observan efectos secundarios o colaterales de importancia con productos que contengan rhEGF (solo leves escalofríos, dolor o sensación de quemazón en administración inyectada intralesional), evidenciando óptima tolerabilidad y seguridad en uso continuado de más de un mes, definiendo galénicas y compuestos de administración tópica que parecen haber demostrado efectividad.

Se dispone de rhEGF en concentraciones y pureza para uso terapéutico; existen galénicas estables en el tiempo a través de la formulación magistral, otorgando ventajas adicionales de flexibilidad, efectividad y seguridad, permitiendo individualizar cada tratamiento con la adición de diversos principios activos. Se pueden considerar los compuestos con rhEGF a través de la formulación magistral para el tratamiento de las úlceras vasculares.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Para la redacción de la presente revisión no se ha recibido financiación por parte de organismos oficiales.

Conflicto de intereses

El autor principal es asesor médico de Fagron Ibérica S.A.U., Coordinador de Investigación en el Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia en las Escuelas Universitarias Gimbernat (adscritas a la Universitat Autònoma de Barcelona) y médico asistencial en el Centro Médico Teknon de Barcelona.

El segundo autor es asesor ocasional de Fagron Ibérica S.A.U., Coordinadora de la Unidad de Medicina Preventiva y médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria de Àptima (Terrassa, Barcelona) y en el Centro Médico Teknon de Barcelona.

Agradecimientos

Agradecemos a Fagron Ibérica S.A.U. su colaboración científica para la obtención de información pertinente a esta revisión.

Bibliografía

1. Capillas Pérez RM, Castillo Muñoz L, Morros Torné C, Portas Freixes J, Vedia Urgell C. Manejo de les úlceras vasculares [en línea] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2004. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 10. [consultado 30 Oct 2015]. Disponible en: http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/ulcers_vasculares/ulcers_vasculares.htm
2. Kimmel HM, Ronin AL. An evidence-based algorithm for treating venous leg ulcers utilizing the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Wounds*. 2013;25:242–50.
3. Andersen CA, Aung BJ, Chandry RM, Doucette M, Garcia A, Garoufalis MG, et al. Improving the standard of care for treating venous leg ulcers within the Veterans Administration. *Wounds*. 2012; Suppl 1:1–8.
4. Esquirol Caussa J, Herrero Vila E. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Innovación y Seguridad: Revisión. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:305–12.
5. Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Segunda edición. Sevilla: AEEVH, 2014 [consultado 1 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.aeev.net/pdf/AEEV%2035%20calidad%20web.pdf>
6. Karavan M. Evidence-based Chronic Ulcer Care and Lower Limb Outcomes among Pacific Northwest Veterans [Master's thesis]. University of Washington; 2013.
7. Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers. The Australian Wound Management Association. 2011. [consultado 30 Oct 2015]. Disponible en: http://www.awma.com.au/publications/2011_awma_vlug.pdf
8. Brown GL, Curtsinger L 3rd, Brightwell JR, Ackerman DM, Tobin GR, Polk HC Jr, et al. Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *J Exp Med*. 1986;163:1319–24.
9. Gonzalez T, Quinones M, Labarta V, Fernandez MR, Charles-Edouard D, Lopez-aura P. Aplicación tópica de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante en úlceras post-flebíticas. *Biotechnol Apl*. 1995;12:185–6.
10. Tran TD, Le PT, Pham PV. Diabetic foot ulcer treatment by activated platelet rich plasma: A clinical study. *Biomed Res Ther*. 2014;1:37–42.
11. Yuan NB, Long Y, Zhang XX, Ran XW. Study on the mechanism of autologous platelet-rich gel to treat the refractory diabetic dermal ulcers. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;40:292–4.
12. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59 2 Suppl:21–6.
13. Yun WJ, Bang SH, Min KH, Kim SW, Lee MW, Chang SE. Epidermal growth factor and epidermal growth factor signaling attenuate laser-induced melanogenesis. *Dermatol Surg*. 2013;39:1903–11.
14. Marinello Roura J. Úlceras de la extremidad inferior. 2.ª ed. Glosa: Barcelona; 2011.
15. Cotran RS, Kumar V, Fausto N, Robbins SL, Abbas AK. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2005.
16. Cohen S. Nobel Lecture 1986. Epidermal Growth Factor. En: Frangsmyr T, Lindsten J, editores. *Physiology or Medicine 1981-1990: Nobel Lectures, Including Presentation Speeches and Laureates' Biographies*. World Scientific Pub Co Inc; 1993. p. 333–45.
17. Dreux AC, Lamb DJ, Modjtahedi H, Ferns GA. The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: their putative role in atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2006;186:38–53.
18. Blumenberg M. Profiling and metaanalysis of epidermal keratinocytes responses to epidermal growth factor. *BMC Genomics*. 2013;14:85.
19. Lee DH, Choi KH, Cho JW, Kim SY, Kwon TR, Choi SY, et al. Recombinant growth factor mixtures induce cell cycle progression and the upregulation of type I collagen in human skin fibroblasts, resulting in the acceleration of wound healing processes. *Int J Mol Med*. 2014;33:1147–52.
20. Abu-Humaidan AH1, Ananthoju N, Mohanty T, Sonesson A, Alberius P, Schmidtchen A, et al. The epidermal growth factor receptor is a regulator of epidermal complement component expression and complement activation. *J Immunol*. 2014;192:3355–64.
21. You DH, Nam MJ. Effects of human epidermal growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells on fibroblast migration and proliferation. *Cell Prolif*. 2013;46:408–15.
22. Roy M, King TW. Epidermal growth factor regulates NIKS keratinocyte proliferation through Notch signaling. *J Surg Res*. 2013;185:6–11.
23. Okugawa Y, Hirai Y. Extracellular epimorphin modulates epidermal differentiation signals mediated by epidermal growth factor receptor. *J Dermatol Sci*. 2013;69:236–42.
24. Nanba D, Toki F, Barrandon Y, Higashiyama S. Recent advances in the epidermal growth factor receptor/ligand system biology on skin homeostasis and keratinocyte stem cell regulation. *J Dermatol Sci*. 2013;72:81–6.
25. Venturi S, Venturi M. Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. *Nutr Health*. 2009;20:119–34.

26. Desai TJ, Cardoso WV. Growth factors in lung development and disease: Friends or foe? *Respir Res.* 2002;3:2.
27. Aharonov A, Pruss RM, Herschman HR. Epidermal growth factor. Relationship between receptor regulation and mitogenesis in 3T3 cells. *J Biol Chem.* 1978;253:3970-7.
28. Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, Buhren BA, Amberg N, Smolle V, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med.* 2013;5:199ra111.
29. Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology.* 2009;77:400-10.
30. Alonso Castellanos S, Soto Céliz M, Alonso Galarreta J, del Riego Valledor A, Miján de la Torre A. Efectos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutr Hosp.* 2014;29:259-68.
31. Guhl G, González-de Arriba A, Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:296-310.
32. Martínez de Lagrán Z, Ratón JA, Lasa O, Acebo E, Díaz-Pérez JL. Erupción acneiforme por inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:450-4.
33. Komarcević A. The modern approach to wound treatment. *Med Pregl.* 2000;53:363-8.
34. Boada A. Lesiones cutáneas en el pie diabético. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:348-56.
35. Velasco M. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de las úlceras de las piernas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:780-90.
36. Braun L, Kim PJ, Margolis D, Peters EJ, Lavery LA. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers: an Update [consultado 4 Ago 2014]. Disponible en: <http://woundheal.org/PDFs/WHS/DiabeticFootUlcer.pdf>
37. Moreno-Giménez JC, Galán-Gutiérrez M, Jiménez-Puya R. Tratamiento de las úlceras crónicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:133-46.
38. Kirsner R, Slade H. The venous ulcer pipeline: A novel approach to refractory venous ulcers. *Wounds International.* 2012;3:8-9.
39. Dantas Filho AM, Aguiar JL, Rocha LR, Azevedo IM, Ramalho E, Medeiros AC. Effects of the basic fibroblast growth factor and its anti-factor in the healing and collagen maturation of infected skin wound. *Acta Cir Bras.* 2007;22 Suppl. 1:64-71.
40. White-Chu E, Conner-Kerr TA. Overview of guidelines for the prevention and treatment of venous leg ulcers: a US perspective. *J Multidiscip Healthc.* 2014;7:111-7.
41. Barwell JR1, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): Randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1854-9.
42. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28 Suppl 1:119-41.
43. Huang M, Berkland C. Controlled release of repifermin from polyelectrolyte complexes stimulates endothelial cell proliferation. *J Pharm Sci.* 2009;98:268-80.
44. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, Gould LJ, Harding KG, Margolis DJ. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006;14:649-62.
45. Tang JC, Marston WA, Kirsner RS. Wound Healing Society (WHS) venous ulcer treatment guidelines: What's new in five years? *Wound Rep Reg.* 2012;20:619-37.
46. NICE clinical guideline. Diabetic Foot Problems: Inpatient Management of Diabetic Foot Problems. NICE Clinical Guidelines, No. 119. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). 2011 [consultado 3 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg119>
47. NICE clinical guideline. Diabetic foot problems: prevention and management of foot problems in people with diabetes. Draft Scope [consultado 6 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0659/resources/diabetic-footcare-update-draft-scope2>
48. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, González Díaz O, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, et al. Intralesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: Multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J.* 2009;6:432-43.
49. Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2003;26:1856-61.
50. Hardwicke J, Schmaljohann D, Boyce D, Thomas D. Epidermal growth factor therapy and wound healing — past, present and future perspectives. *Surgeon.* 2008;6:172-7.
51. 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;24:37-44.
52. Singla S, Singla S, Kumar A, Singla M. Role of epidermal growth factor in healing of diabetic foot ulcers. *Indian J Surg.* 2012;74:451-5.
53. Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Yoon SY, Baek RM, Kim JY, et al. Topical application of epidermal growth factor accelerates wound healing by myofibroblast proliferation and collagen synthesis in rat. *J Vet Sci.* 2006;7:105-9.
54. Hong JP, Park SW. The combined effect of recombinant human epidermal growth factor and erythropoietin on full-thickness wound healing in diabetic rat model. *Int Wound J.* 2012;11:373-8.
55. Tuyet HL1, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, Thi Bich DN, Do Dinh T, Le Tan D. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: The preliminary results. *Int Wound J.* 2009;6:159-66.
56. Yamamoto A, Shimizu N, Kuroyanagi Y. Potential of wound dressing composed of hyaluronic acid containing epidermal growth factor to enhance cytokine production by fibroblasts. *J Artif Organs.* 2013;16:489-94.
57. López-Saura P, Berlanga-Acosta J, Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva C, González-Díaz O, Savigne W. Intralesional Human Recombinant Epidermal Growth Factor for the treatment of Advanced Diabetic Foot Ulcer: From Proof of Concept to Confirmation of the Efficacy and Safety of the Procedure. En: Dinh T., Editor. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations.* InTech Rijeka. 2011. p. 217-238.
58. Hernández-Cañete C, Betancourt BY. Management of a hypertensive ulcer with an epidermal growth factor-based formulation. *J Wound Care.* 2008;17:380-2.
59. Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias FD, García-Iglesias E, González-Díaz O, del Río-Martín A, Yera Alos IB, et al. Granulation response and partial wound closure predict healing in clinical trials on advanced diabetes foot ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor. *Diabetes Care.* 2013;36:210-5.
60. Gainza G, Pastor M, Aguirre JJ, Villullas S, Pedraz JL, Hernández RM, et al. A novel strategy for the treatment of chronic wounds based on the topical administration of rhEGF-loaded lipid nanoparticles: In vitro bioactivity and in vivo effectiveness in healing-impaired db/db mice. *J Control Release.* 2014;185:51-61.
61. Constantin C, Paunica-Panea G, Constantin VD, Neagu M. Wound Repair — Updates in Dressing Patents and Regeneration biomarkers. *Recent Pat Biomark.* 2014;4:133-49.
62. Shin JU, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Lee JH. Effect of recombinant human epidermal growth factor on cutaneous scar quality in thyroidectomy patients. *J Dermatolog Treat.* 2014;1-6.
63. Ruan RQ1, Wang SS, Wang CL, Zhang L, Zhang YJ, Zhou W, et al. Transdermal delivery of human epidermal growth factor facilitated by a peptide chaperon. *Eur J Med Chem.* 2013;62:405-9.

64. Doerler M1, Eming S, Dissemond J, Wolter A, Stoffels-Weindorf M, Reich-Schupke S, et al. A novel epidermal growth factor — containing wound dressing for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2014;27:456–60.
65. Kong M, Hong SE. Topical use of recombinant human epidermal growth factor (EGF)-based cream to prevent radiation dermatitis in breast cancer patients: a single-blind randomized preliminary study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:4859–64.
66. Schouest JM, Luu TK, Moy RL. Improved texture and appearance of human facial skin after daily topical application of barley produced, synthetic, human-like epidermal growth factor (EGF) serum. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:613–20.
67. Niiyama H H., Kuroyanagi Y. Development of novel wound dressing composed of hyaluronic acid and collagen sponge containing epidermal growth factor and vitamin C derivative. *J Artif Organs*. 2014;17:81–7.
68. López-Mola E. Heberprot-P®: An idea turned into a product. *Biotechnol Apl*. 2012;29:262–5.
69. Mirdailami O, Khoshayand MR, Soleimani M, Dinarvand R, Atyabi F. Release optimization of epidermal growth factor from PLGA microparticles. *Pharm Dev Technol*. 2014;19:539–47.
70. Lee JH, Bae IH, Choi JK, Park JW. Evaluation of a highly skin permeable low-molecular-weight protamine conjugated epidermal growth factor for novel burn wound healing therapy. *J Pharm Sci*. 2013;102:4109–20.
71. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: Part 1—evaluating the evidence. *Dermatol Surg*. 2014;40:817–24.
72. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD003826.
73. Management of Chronic venous leg ulcers, a national clinical guideline SIGN 120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh 2010.
74. Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:82–92.
75. Gold MH, Foster TD, Adair MA, Burlison K, Lewis T. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg*. 2001;27:641–4.
76. Meaume S, le Pillouer-Prost A, Richert B, Roseew D, Vadoud J. Management of scars: Updated practical guidelines and use of silicones. *Eur J Dermatol*. 2014;24:435–43.
77. Antibióticos y antisépticos para las úlceras venosas de la pierna (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database os Systematic Reviews* 2014 Issue 1. Art. No.: CD003557.
78. Haynes JS. Guidelines for Assessment of the Patient with Leg Ulceration. Worcestershire Health and Care NHS Trust. Worcester; 2006 [consultado 4 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.hacw.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?alid=22910>
79. Delgado Fernández R, Borrego Caro MJ, Díaz Rey MJ. Panel de recomendaciones sobre la combinación de apósitos para la cura en ambiente húmedo. *Enferm Dermatol*. 2014;21:15–9.
80. Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Primera edición. AEEVH, 2004 [consultado 1 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.aeev.net/guias/consenso2005.pdf>
81. European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: Quick Reference Guide. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009.
82. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46:1–11.