

Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF): Innovación y Seguridad



**Actualización
Revisión de la literatura científica
Abril 2014**

Jordi Esquirol Causa

Doctor en Medicina Interna por la Universitat Autònoma de Barcelona

Máster en Bioética y Derecho

Máster en Medicina Preventiva y Promoción de la Salud

Máster en Gerontología Clínica

Elisabeth Herrero Vila

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Máster en Gestión de Atención Primaria

Máster en Medicina Preventiva y Promoción de la Salud

Máster en Gerontología Clínica

Postgrado en Psicopatología Clínica

Con la colaboración de



Resumen

Se presenta una revisión bibliográfica sobre la utilidad clínica del Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante (EGF). Se han evidenciado efectos beneficiosos en diversas patologías y lesiones de la piel (cicatrización de heridas traumáticas o quirúrgicas, heridas por láser, cicatrices anómalas, queloides, dermatitis o alopecia por radiación o por quimioterápicos, hiperpigmentaciones post inflamación o para la reparación del daño causado por la edad) e igualmente puede ser considerado para el tratamiento de algunas afecciones de la mucosa orofaríngea (aftosis oral, fístulas faríngeas).

El EGF recombinante no ha mostrado efectos secundarios o colaterales de importancia ni en humanos ni en animales de experimentación, evidenciando una óptima tolerabilidad y seguridad con su uso continuado durante meses.

El EGF recombinante se puede encontrar en concentraciones y pureza útiles para su uso terapéutico y se conocen formulaciones estables en el tiempo.

La formulación magistral otorga ventajas adicionales de estabilidad molecular, seguridad y efectividad en las condiciones idóneas, evidenciando una buena capacidad de penetración en el tejido, tanto en piel intacta como sobre lesiones cutáneas que exponen los planos inferiores a la superficie.

Se pueden considerar los compuestos con EGF recombinante para la prevención o tratamiento de las diversas afecciones y patologías cutáneas a través de preparados de formulación magistral.

Palabras clave

Factor de Crecimiento Epidérmico

Enfermedades de la piel

Envejecimiento de la piel

Cuidados de la piel

Crema para la piel

Apósitos biológicos

Química farmacéutica

Abstract

A bibliographic review about clinical utility of recombinant Epidermal Growth Factor (EGF) is presented. Beneficial effects in several skin pathologies and lesions have been reported (traumatic and surgical wound healing, laser induced wounds, abnormal scars, keloids, radiation or chemotherapy induced dermatitis, post inflammatory hyperpigmentation or for skin aging damage repairing) and also may be considered for the treatment of several oropharyngeal mucosa diseases (mouth sores, pharyngeal fistulas).

Recombinant EGF has not shown any important side or collateral effects in humans nor in laboratory experimentation animals, showing optimal tolerability and safety with continuous use for months.

Recombinant EGF can be found in useful concentrations and purity for therapeutic use and in long time stable formulations.

Compounding gives advantages of molecular stability, safety and effectiveness in ideal conditions, showing good tissue penetration, both on intact skin or on skin lesions that expose the lower planes to the surface.

Recombinant EGF compounds can be considered for prevention or as a treatment of diverse skin diseases and conditions through compounding preparations.

Keywords

Epidermal growth factor/EGF

Skin diseases

Skin aging

Skin care

Skin cream

Biological dressings

Chemistry, pharmaceutical

Introducción

El Factor de Crecimiento Epidérmico, conocido por sus siglas en inglés EGF (Epidermal Growth Factor) es conocido desde el año 1986 y puede considerarse como una de las más importantes innovaciones del arsenal terapéutico en los últimos años.

Tras su descubrimiento, se tardó años en comprender los mecanismos de acción de este factor sintetizado por los propios seres humanos y por otros mamíferos; el tiempo necesario para disponer de este compuesto en cantidades, pureza y condiciones de estabilidad suficientes para ser usado terapéuticamente ha sido también largo.

Finalmente, el amplio conocimiento sobre los mecanismos de acción y la disponibilidad terapéutica de esta molécula ha sido producto de los más avanzados procedimientos y esfuerzos de la biotecnología en investigación traslacional en las ciencias de la salud; las utilidades del EGF en la práctica clínica disfrutaban cada vez más de una mayor evidencia científica en diversos campos de la atención a las personas, tanto para el mantenimiento como para la mejora de su salud.

Al ser el EGF una molécula presente de forma natural en el organismo humano, en sus primeros años de uso terapéutico su obtención exigía la concentración del factor

presente en el suero del propio paciente purificado por medios técnicos al principio poco elaborados y poco exactos, a partir de una muestra sanguínea a la que se extraía la fracción donde se suponía que se concentraba el mayor número de moléculas de EGF (EGF Autólogo).

Con el actual desarrollo de las técnicas de transcripción y recombinación de la biotecnología y la biomedicina, el uso de estas técnicas para la síntesis de EGF Heterólogo recombinante ha sido posible; el conocimiento de sus mecanismos de acción, la purificación de la molécula, su disponibilidad, la concentración precisa y el descubrimiento de métodos para su estabilidad en el tiempo han abierto el campo no sólo a la experimentación, sino también a un uso en la práctica clínica seguro y efectivo, permitiendo definir asimismo las indicaciones y las condiciones adecuadas de utilización.

Se presenta esta actualización científica sobre el EGF, con el fin de unificar en un único documento de revisión bibliográfica las principales y más recientes evidencias científicas sobre este compuesto, así como ilustrar el estado actual de los conocimientos y las evidencias, las indicaciones, los métodos a seguir, las ventajas y las precauciones del uso del EGF en la práctica clínica diaria.

El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)

El Premio Nobel de Medicina del año 1986 fue otorgado a Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini por el descubrimiento del Factor de Crecimiento Epidérmico.

El Factor de Crecimiento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor*, EGF) es un péptido que promueve el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares¹ a través del ligando con su receptor (EGFR), presente en la superficie celular.²

En la actualidad se dispone de EGF recombinante purificado y de fácil y precisa dosificación, a partir de la aplicación de las tecnologías biotecnológicas de recombinación (EGF heterólogo). En los inicios del conocimiento y la utilización del EGF, éste era obtenido a partir de la centrifugación de la propia sangre del paciente y de la extracción de la fase plasmática que se consideraba que contenía el EGF (en este caso llamado EGF autólogo), lo que en la práctica dificultaba en extremo la precisión en la dosificación y la purificación de la molécula activa.

Estructura y bioquímica

El EGF es un péptido de 6.045 daltons³ (6 Kd), compuesto por 53 aminoácidos que presenta en su estructura tridimensional tres puentes disulfuro intramoleculares⁴ gracias a seis residuos de cisteína (Ilustración 1);⁵ estos puentes disulfuro son fundamentales para el efecto y la afinidad sobre su receptor de membrana.⁶

En muchos mamíferos (entre ellos el ser humano), el EGF se encuentra presente en las plaquetas y en los macrófagos, además de en muchos fluidos como la orina, la saliva, la leche y en el plasma.⁷

Se conocen al menos siete familias importantes de factores de crecimiento: el Factor de Crecimiento Epidérmico (*Epidermic Growth Factor*, EGF) que nos ocupa, el Factor de Crecimiento Transformante beta (*Transforming Growth Factor-beta*, TGF- β), el Factor de Crecimiento Insulínico (*Insulin-like Growth Factor*, IGF), el Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas (*Platelet-derived Growth Factor*, PDGF), el Factor de Crecimiento Fibroblástico (*Fibroblast Growth Factor*, FGF), las Interleuquinas (*Interleukins*, ILs) y el Factor Estimulante de Colonias (*Colony-Stimulating Factor*, CSF).⁸ Es conocida la importancia fundamental de los factores de crecimiento en la formación, el mantenimiento y la reparación de los tejidos, así como su capacidad de producir enfermedades diversas en los casos en que estos factores actúan de modo alterado o en los que sus respectivos receptores actúan de manera anómala.⁹

En la propia familia del EGF hay otros factores de estructura parecida, tales como el Factor de Crecimiento Epidérmico de unión a la heparina (*Heparin-binding EGF-like growth factor*, HB-EGF), el Factor de Crecimiento Transformante alfa (*Transforming Growth Factor-alfa*, TGF- α), Anfiregulina, Epiregulina, Epigen, Betacelulina y las Neuroregulinas 1, 2, 3 y 4, entre otros.¹⁰ Los miembros de la familia del EGF tienen una estructura común, el llamado 'dominio EGF', que consiste en los seis residuos de cisteína que confieren los tres puentes disulfuro intramoleculares. La mayoría de los miembros de la familia del EGF se sintetizan en formas promotoras asociadas a la membrana celular antes de ser liberados a la matriz intercelular mediante escisión proteolítica.

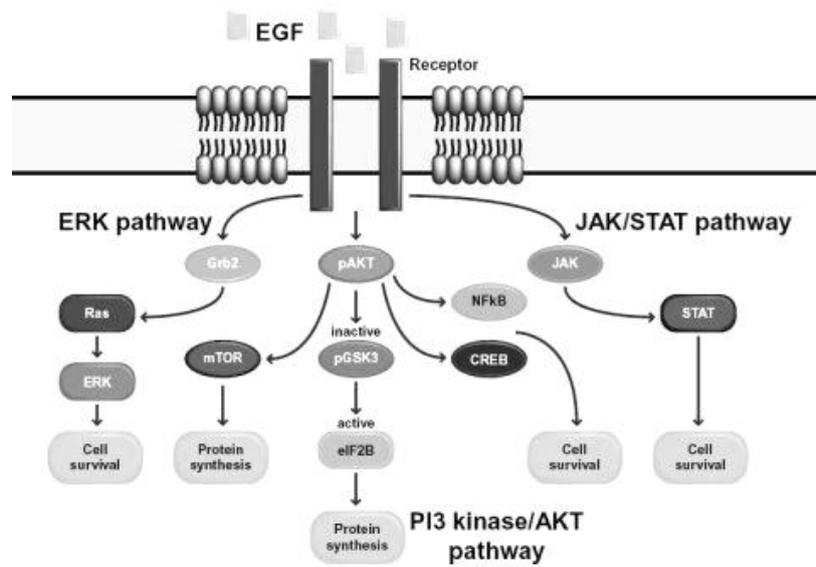


Ilustración 2: Resumen de las vías bioquímicas intracelulares implicadas en la función del EGF.¹³

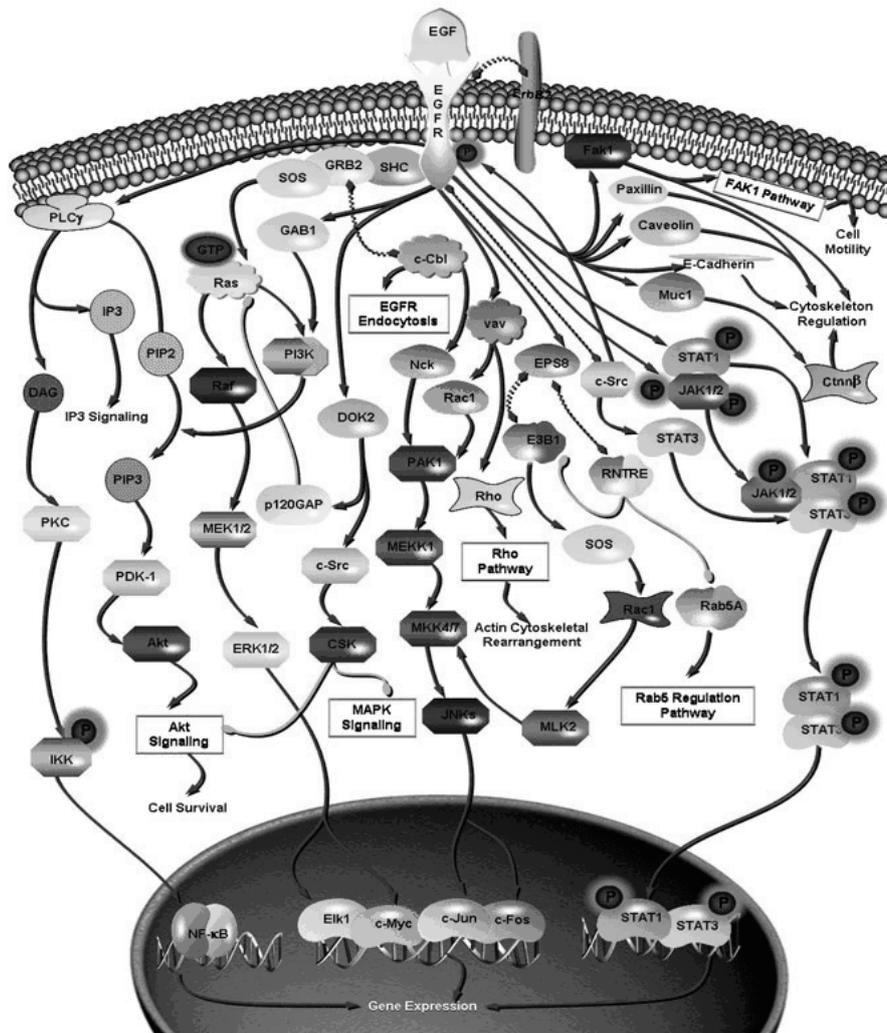


Ilustración 3: Vías bioquímicas intracelulares implicadas en la función del EGF.¹⁴

Un aumento de la actividad del EGF se ha observado en algunos tipos de cáncer; esta actividad anómala se ha relacionado comúnmente con mutaciones en el receptor y la consiguiente función anormal del propio receptor, más que a un aumento en la actividad o concentración del propio EGF; así, en general esta disregulación del receptor se considera independiente de los niveles de EGF o de la unión EGF-EGFR.¹⁵ De este modo, se considera que el efecto oncogénico viene producido más por una actividad anómala del propio receptor EGFR que por una acción directa del EGF (anormal o excesiva). A partir de esta consideración, se han desarrollado diversos fármacos y anticuerpos monoclonales que inhiben el receptor EGFR y tienen gran utilidad como quimioterápicos en algunos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón o de colon; ejemplos de estos fármacos quimioterápicos son el Gefitinib, Erlotinib, Cetuximab, etc.

Mecanismos de acción del EGF

La acción del EGF promueve la proliferación de los queratinocitos, aumenta su adhesividad y movilidad, mientras que al mismo tiempo induce la acción de Fosfatasas Duales Específicas (DUSPs) que atenúan su propia señal, inhibiendo la propia actividad del EGF. La actividad del EGF en la piel se realiza en parte por la supresión de los genes responsables de la diferenciación de las células de la epidermis. Estos efectos del EGF sobre el queratinocito se han mostrado similares a los producidos sobre otros tipos de células epiteliales, pero se han hallado diferencias específicas importantes del efecto del EGF sobre la transcripción de los genes en células endoteliales y sobre líneas de células epiteliales transformadas y oncogénicas.²⁵

Se han estudiado mezclas de factores de crecimiento obtenidos en laboratorio por

recombinación, obteniendo una mayor proliferación y migración celular y un aumento de la síntesis de fibras de colágeno de tipo I en los fibroblastos cutáneos (asociado a la activación de la vía Smad2/3-dependiente); se ha detectado como posible vía de activación de estos procesos el aumento en la expresión de las proteínas ciclina D1 y E y de las quinasas ciclín-dependientes 2 y 4 (Cdk2, Cdk4). Se ha evidenciado en animales de experimentación que estos procesos redundan en una aceleración de la curación de las heridas, un aumento de la velocidad de reepitelización y una reducción del infiltrado inflamatorio.¹⁶

El sistema del Complemento se activa como respuesta a una lesión tisular. Durante la curación de las heridas, la activación del Complemento parece un proceso beneficioso en los procesos agudos, pero sin embargo parece ser nocivo en el proceso de curación de las heridas crónicas, impidiendo su cicatrización.

A la vista de las evidencias presentes, tanto en queratinocitos de heridas in vivo como cultivados, muchos componentes del Complemento únicamente se activan tras la presencia de células mononucleares estimuladas, mientras que no se estimulan en ausencia de células inflamatorias. Así, parece que las células inflamatorias activadas son fundamentales para la curación de las heridas. En cultivos celulares de queratinocitos, la acción del ligando Factor de Crecimiento Transformante Alfa (Transforming Growth Factor α , TGF- α) sobre el receptor del EGF (EGFR) produce una disminución de la expresión de los componentes del sistema del Complemento; la inhibición del EGFR mejora la inducción de los componentes del Complemento en los queratinocitos y en la epidermis, siguiendo la estimulación de citoquinas proinflamatorias. Se demuestra que el papel del EGFR es importante en la

regulación de la expresión y activación del sistema del Complemento en la epidermis humana y en los queratinocitos.¹⁷

Estas evidencias llevan a considerar que el Receptor del EGF (EGFR) juega un importante papel en la homeostasis tisular, así como en la progresión de algunos tumores cutáneos.¹⁸ Los pacientes tratados con inhibidores del EGFR como terapia anticancerosa frecuentemente desarrollan toxicidad cutánea acneiforme, que usualmente se considera un buen indicador de la probable respuesta del paciente a la quimioterapia. Así, se considera que el EGFR está relacionado con la regulación de factores clave de la inflamación cutánea, la función de barrera cutánea y la defensa ante la infección.

La curación de las heridas cutáneas (tanto agudas como crónicas) es un tema sanitario importante en los países desarrollados, y frecuentemente se requiere de la realización de injertos de piel. La proliferación de las células de los injertos de piel a partir de células progenitoras de queratinocitos NIKS (línea celular de queratinocitos espontáneamente inmortalizada) es óptima en presencia de EGF. Se ha evidenciado también que la ruta de señalización Notch juega un papel en la proliferación de los queratinocitos NIKS; así, se ha sugerido que el EGF podría estimular la proliferación de los queratinocitos NIKS a través de la regulación de la ruta de señalización Notch1.¹⁹

Se ha propuesto que las células madre de la epidermis humana a las que se les ha transferido el gen del EGF (*human epidermal growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells*, EGF-MSCs) tienen una influencia positiva en la migración y proliferación de los fibroblastos, lo que puede suponer una estrategia útil para la curación de las heridas.²⁰

El sistema ligando/receptor de EGF estimula múltiples vías de señal de

transducción (Ilustración 3), y se activa por diversos estímulos extracelulares y señales cruzadas interreceptores. La activación aberrante del receptor del EGF se encuentra en diversas células tumorales (Ilustración 4) y se utilizan anticuerpos neutralizadores y otros componentes contra el EGFR como quimioterápicos, como ya se ha comentado anteriormente.

Estos compuestos suelen causar una gran variedad de manifestaciones de toxicidad cutánea como rash y sequedad cutáneas y anomalías en el pelo. Estos efectos colaterales de los quimioterápicos muestran las múltiples funciones dependientes del EGFR en la correcta homeostasis de la piel; la epidermis y los folículos pilosos son tejidos que se autorenewan de manera constante durante toda la vida del individuo y las células madre queratinocíticas son cruciales para el mantenimiento de esa homeostasis. Diversas moléculas se asocian con el sistema receptor/ligando del EGFR y la homeostasis epidérmica y del desarrollo del folículo piloso, y la modulación de la señal del EGFR causa un fuerte impacto en el comportamiento de las células madre queratinocíticas; así, un control de las células madre queratinocíticas a través de la modulación del sistema receptor/ligando del EGF podría asegurar avances en la utilidad clínica de la medicina regenerativa sobre la piel de los pacientes.²¹

Hay evidencias que aseguran que el receptor del EGF (EGFR) en los queratinocitos es activado también por exposición a los rayos ultravioleta (RUV), proceso que se considera que podría estar implicado en el origen de la inflamación inducida por los RUV y en la génesis de tumores cutáneos inducidos por los RUV.

Se considera que el EGFR regula múltiples aspectos de la inflamación producida por los RUV y se sugiere que la activación de la

quinasa p38 estimula la función de la COX-2 y la expresión de las citoquinas como uno de los mecanismos por los que el EGFR puede actuar en este proceso.²²

La estratificación y diferenciación celular en la piel humana se inicia a partir de los queratinocitos a partir de una señalización molecular de membrana.

El comportamiento de la epidermis incluye las señales del receptor del EGF (EGFR), aunque los procesos responsables aún no han sido dilucidados por completo.²³ La respuesta mitogénica al EGF de las células *in vitro* requiere de la presencia continuada del factor durante un período de 3 a 4 días, mientras que su ausencia produce una disminución de la actividad del receptor en tan sólo unas 4 horas.²⁴ Esto supone que el efecto terapéutico deseado debería ser obtenido tras la presencia continuada durante 3-4 días del factor en los tejidos diana, mientras que su ausencia acabaría con la actividad por él producida tras solamente unas 4 horas después de su desaparición.

Es importante, y no siempre es sencillo, integrar los nuevos conocimientos provenientes de la evidencia experimental con los conocimientos anteriores para así reinterpretar el saber preexistente.²⁵ El actual enfoque traslacional de las ciencias y la investigación en las ciencias biológicas y de la salud ha posibilitado el planteamiento de las oportunidades prácticas sobre la clínica y sobre la atención a las personas de todas las

investigaciones desde los comienzos del planteamiento de la investigación. Este planteamiento sobre la base de la consideración “*from bench to bed*” (del banco del laboratorio a la cabecera del enfermo) instruye a todos los investigadores a plantear desde el inicio de toda investigación las utilidades prácticas que otorgarán las futuras conclusiones de la investigación que se plantea. Tan importante o más aún que este planteamiento práctico, es la necesidad de relación estrecha que plantea este enfoque traslacional entre los equipos de investigación de laboratorio y los profesionales de la atención directa sobre las personas, estableciéndose necesariamente la configuración de equipos multidisciplinares en que unos solicitan soluciones que promueven el inicio de las investigaciones y otros ofrecen soluciones de aplicación inmediata a las personas que lo requieren.

El ejemplo del EGF es uno de los temas en los cuales los nuevos conocimientos científicos surgidos de la biotecnología y la biomedicina en el enfoque traslacional hacen necesario e imprescindible replantear algunos de los conocimientos bioquímicos y fisiológicos de los procesos conocidos, al plantear nuevas preguntas y proponer nuevas soluciones con posibilidades de aplicación práctica importantes. Se citan a continuación algunas de las más trascendentales y útiles aportaciones del conocimiento científico alrededor del EGF y sus implicaciones bioquímicas, enfocadas a la práctica clínica.

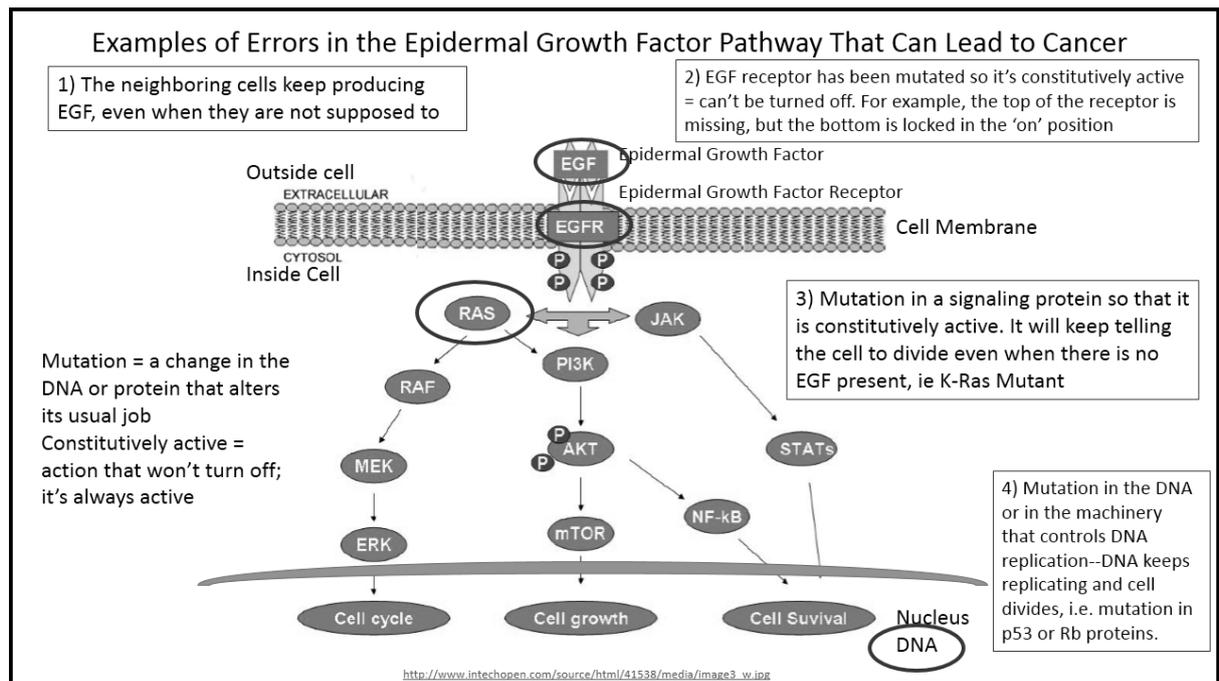
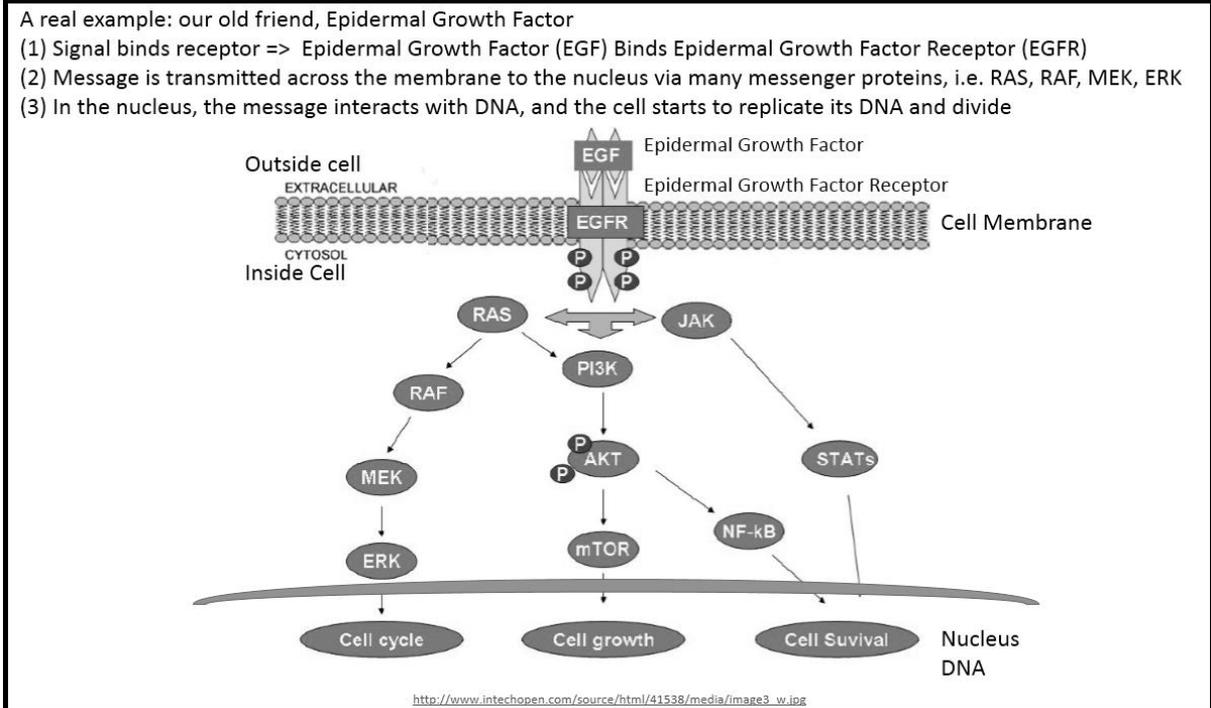


Ilustración 4: Vías de actuación del EGF y mecanismos en que el EGFR puede inducir diversos tipos de cáncer.²⁶

Uso clínico del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)

La comprensión de los mecanismos moleculares de actuación, de la acción de las señales bioquímicas del EGF sobre su receptor (EGFR) y de las consecuencias sobre el comportamiento de los queratinocitos y otras células han abierto la puerta a la experimentación tanto en el laboratorio como *in vivo* para conocer con tanto detalle como es posible hasta el momento los efectos, posibilidades, indicaciones y seguridad del EGF como terapia en diversas circunstancias de la clínica diaria.

La disponibilidad de EGF recombinante en cantidades suficientes y precisas, y el descubrimiento de formulaciones estables útiles para su utilización en la práctica otorgan la posibilidad del uso del EGF por parte de los profesionales sanitarios de diversas especialidades de las ciencias de la salud.

Se detallan a continuación algunas de las más recientes evidencias disponibles sobre las posibilidades terapéuticas del EGF.

Cicatrización de Heridas y úlceras cutáneas

La cicatrización de las heridas es un proceso complejo, que implica la participación de múltiples tipos celulares; se considera que en sujetos sanos el proceso normal de curación de una herida comprende tres fases principales (inflamación, proliferación y remodelado) que se suceden en una serie de procesos celulares y bioquímicos.

Las heridas se pueden clasificar a partir de su etiología, su duración (tiempo que tardan en curar), sus características morfológicas, la afectación de los tejidos subyacentes y su grado de contaminación.

Los factores de crecimiento (como el Factor de Crecimiento Epidérmico, EGF) juegan un fundamental papel en la división, diferenciación, expresión proteica, producción enzimática, angiogénesis y proliferación celular, inciden en el proceso de degradación de la matriz extracelular y en el quimiotactismo para la intervención de células inflamatorias y fibroblastos.⁸ Todos estos procesos están involucrados en las fases de curación de la herida, y cualquier alteración en ellos podrá producir que la normal curación de la herida se vea alterada.

Las heridas agudas contienen diversos factores de crecimiento que intervienen en las fases iniciales de la curación de la herida, que en condiciones ideales de equilibrio llevan a una rápida curación de la herida; sin embargo, se ha observado que las heridas crónicas (úlceras por presión, úlceras vasculares, etc.) han perdido este equilibrio de los factores de crecimiento en sus tejidos; se ha estudiado el efecto de la aplicación exógena de uno o diversos factores implicados (EGF o combinaciones de factores) u otras moléculas (como la hormona del crecimiento, GH) para conseguir la más rápida curación de la herida crónica.⁸

Como es conocido, el EGF recombinante estimula la proliferación y la migración de las células epiteliales en cultivos de células humanas y también en modelos de heridas en animales de experimentación. Con el uso de un ungüento tópico a concentración de 10 microgramos/gramo de EGF recombinante aplicado dos veces al día durante 14 días en heridas cutáneas en ratones de experimentación se observó una reducción significativa del cierre de la herida entre los días 5 y 12, comparado con el grupo control.

A partir del examen histológico se concluyó que el EGF recombinante a la dosis indicada puede promover la curación de la herida, a través del aumento de la tasa de proliferación epidérmica y acelerando la contracción de la herida, a través del estímulo sobre la proliferación de miofibroblastos y sobre el aumento en la deposición de fibras de colágeno.²⁷

Se considera que los factores TGF- β son los primariamente responsables de la formación de la cicatriz, en especial las isoformas β_1 y β_2 ; mientras tanto y por el contrario, hay evidencias que parecen indicar que la isoforma β_3 puede inhibir de algún modo la formación de la cicatriz, al ser un antagonista natural de las dos anteriores isoformas del TGF. Las citoquinas, especialmente el interferón α (INF- α) y más concretamente su forma 2_b , también puede reducir la formación de la cicatriz, al haberse observado que consiguen la reducción de la tasa de proliferación de fibroblastos, de síntesis de colágeno y fibronectina a través de una reducción del RNA mensajero (RNAm).

Muchas otras moléculas exógenas, fármacos, compuestos y oligoelementos se han mostrado más o menos eficaces en la aceleración de la curación de heridas, mientras otras circunstancias pueden tener efectos negativos en este proceso (como por ejemplo los corticosteroides, la existencia de hemorragia en el lecho de la herida o la denervación de la herida).⁸

La cicatrización de la piel después de un traumatismo, cirugía, quemadura o lesión deportiva suele ser un problema médico importante que a menudo se resuelve con la aparición de secuelas, tales como cicatrices antiestéticas, pérdida de función, restricción de movimientos y/o crecimiento y efectos psicológicos no deseados.

Al diferencia del caso de las heridas traumáticas, puede considerarse que las heridas realizadas con objetos cortantes (como las heridas quirúrgicas), que resultan en heridas limpias (sin detritus ni infección) y con bordes precisos y próximos, son heridas de aparición reciente (heridas “modernas”) en la especie humana y cuya curación no ha sido resuelta convenientemente por la evolución de la especie. Los tratamientos empleados para la curación de estas “heridas limpias” suelen ser empíricos, poco fiables y de resultados impredecibles: no hay fármacos de elección para la prevención o el tratamiento de las cicatrices dérmicas.

En la curación de las heridas también es importante la interacción entre el epitelio y el estroma; en el lecho de la herida, la señalización mediada por el factor TGF- β se ha implicado con la reepitelización, con el infiltrado inflamatorio y con la deposición y remodelado de la matriz extracelular. Así, posiblemente el TGF- β sea un elemento central en la cicatrización. Las lesiones cutáneas en los embriones de los mamíferos curan sin la aparición de cicatrices, sin embargo eso no sucede en los mamíferos adultos. En embriones, la lesión cutánea evoluciona con menor infiltrado inflamatorio y de menor diferenciación; por lo tanto, esto implica que el perfil de los factores de crecimiento en el embrión debe ser distinto del perfil de factores en el adulto, como ha sido comprobado de modo experimental: en el embrión aparecen menores niveles de TGF- β_1 , TGF- β_2 y PDGF, mientras aparece un nivel mucho mayor de TGF- β_3 . En animales de experimentación, al modificar estos perfiles en el mamífero adulto, se consigue una curación de las heridas sin cicatriz, como si se tratara de un individuo en etapa embrionaria.²⁸

Dado que la curación de las heridas en las etapas embrionarias se logra casi invariablemente sin la existencia de ninguna cicatriz (restitución *ad integrum* del tejido lesionado), se ha sugerido que la no existencia de cicatriz en las heridas producidas en embriones puede asociarse a la disminución de los factores TGF- β_1 , TGF- β_2 con el aumento de TGF- β_3 en el embrión, evidenciada experimentalmente.²⁹

Además de los ungüentos tópicos para la aplicación de EGF en heridas, se ha investigado también la potencial efectividad de un compuesto en forma de apósito conteniendo ácido hialurónico y EGF en el aumento de la producción de citoquinas por parte de los fibroblastos y en modelos de herida. El apósito experimentado contenía dos capas esponjosas (una superior con ácido hialurónico de alto peso molecular y una capa inferior con ácido hialurónico de bajo peso molecular, arginina, vitamina C y EGF); se estudiaron dos tipos de apósitos idénticos excepto en que en uno de los tipos había EGF, mientras en el otro no. A los 7 días, los fibroblastos que habían estado en contacto con el apósito con EGF habían aumentado considerablemente su producción de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) y de Factor de Crecimiento Hepatocitario (*Hepatocyte Growth Factor*, HGF); en un segundo ensayo para probar la consistencia de este hallazgo, a los 3 y 6 días se comprobó el mismo efecto, evidenciando la eficacia y estabilidad del compuesto en una capa hidratada del apósito.³⁰

Se ha sugerido, a partir de la experimentación, que el efecto sobre la curación de heridas quirúrgicas por parte del EGF natural puede ser estimulado por la Estimulación Nerviosa Transcutánea (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*,

TENS) o también por la aplicación de aceite de Lavanda, a través de una posible inducción del aumento en la síntesis y concentración de factores de crecimiento en la dermis y en la epidermis.³¹ Estas observaciones podrían abrir la puerta a nuevos enfoques de tratamiento, combinando la terapia TENS con la administración tópica de EGF u otros factores.

La infección es uno de los principales factores que afectan a la evolución fisiológica de las heridas quirúrgicas, retardando su curación.³²

Heridas y úlceras en mucosas

A partir de la presencia de EGF en la saliva (primer fluido en el que fue detectado) y de su conocido papel en la correcta homeostasis de la mucosa del sistema digestivo, el EGF se ha utilizado también con éxito como coadyuvante para el tratamiento de lesiones orales como las aftas orales y otras lesiones de la mucosa orofaríngea, pudiéndose considerar posiblemente útil como tratamiento de lesiones epiteliales del tramo alto sistema digestivo, desde la mucosa oral a los epitelios esofágico y gástrico, extremo en el cual las evidencias disponibles no permiten asegurar, pero el conocimiento de los mecanismos de acción y de sus potenciales virtudes sí permiten de algún modo predecir.

También en otros tipos de complicaciones epiteliales de la cirugía se ha sugerido y probado el uso del EGF (crema con 10mg/g de EGF, + Sufadiacina argéntica al 1% como vehiculizante), como por ejemplo en la curación de fístulas faríngeas y faringostomas,³³ complicaciones de la cirugía laríngea de frecuente aparición y de tratamiento difícil, que suelen alargar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes que presentan alguna de estas complicaciones en el postoperatorio. Como en la mayoría de las complicaciones quirúrgicas,

los aumentos en las estancias hospitalarias son un enorme reto, tanto para los equipos asistenciales como para la gestión de los casos, con grandes y costosas consecuencias tanto para el paciente como para el conjunto del sistema sanitario.

Cicatrices queloideas

Las cicatrices hipertróficas y los queloideos son problemas que a menudo crean molestias importantes para el paciente (ya sea por sus consecuencias estéticas o funcionales) y que plantean un reto importante para el clínico dado su difícil manejo y solución. La patogénesis de este tipo de cicatrices es el resultado de una sobreproducción de fibroblastos y un excesivo depósito de fibras de colágeno. Se ha sugerido un posible efecto anticicatricial del Factor de Crecimiento Fibroblástico básico (*basic Fibroblast Growth Factor*, bFGF), pero el mecanismo preciso no ha podido aún ser totalmente identificado, aunque con la aplicación de bFGF con fines terapéuticos se han mostrado resultados que pueden ser el inicio de una vía de tratamiento de las cicatrices hipertróficas.³⁴ También el uso de EGF podría ser de gran utilidad para el manejo satisfactorio de las cicatrices queloideas, especialmente en un intento de evitar su aparición, más que como tratamiento de queloides ya instaurados, extremo en que las evidencias científicas aún no son suficientes.

Quemaduras

En animales de experimentación en que se había infligido heridas por quemadura de profundidad media, la administración tópica de EGF recombinante aceleró en dos días la cicatrización de las lesiones, mientras se observaba en el tejido cicatricial un aumento de la concentración de hidroxiprolina y un descenso del ratio entre fibras de colágeno I y

III; como resultado, se halló un mayor estímulo del tejido de granulación y se aceleró la replicación de DNA celular. Estos efectos acelerantes de la curación de las heridas por quemadura no fueron modificados según la rapidez con la que se instiló tópicamente el EGF recombinante, al no observarse efectos superiores con la adición precoz del factor respecto a la administración retardada; parece que la administración precoz de EGF no tuvo influencia en la velocidad de curación de la herida, respecto a su administración más tardía, sí en cambio se observa un aumento de la velocidad de curación con la administración de EGF. Con la adición suplementaria de heparina, el EGF recombinante sí vio aumentada su efectividad sobre la granulación y la curación de la herida, con una reducción adicional de 2 días en el período de curación de la herida.³⁵

Se ha evaluado la eficacia de la administración de un Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) conjugado con una protamina recombinante de bajo peso molecular (*recombinant low-molecular-weight protamine conjugated epidermal growth factor*, rLMWP-EGF) en la curación de heridas por quemadura inducida con láser en animales de experimentación. El rLMWP-EGF se obtuvo modificando la molécula del EGF a través de la combinación del prótido a conjugar con la secuencia terminal del EGF. El rLMWP-EGF mostró incluso mayor actividad que el propio EGF aislado en la curación de la herida: se mostró una mayor velocidad de curación y una disminución de la escara y de la cicatriz resultante. El rLMWP-EGF mostró asimismo una mayor capacidad de penetración tisular en tejidos in vitro que el EGF aislado y, al igual que éste, no mostró ningún efecto tóxico, secundario ni colateral aparente.³⁶ El rLMWP-EGF evidenció asimismo una buena capacidad de penetración a través de la piel intacta alrededor de la herida y facilitó la

proliferación de células epiteliales de modo integrado, para reformar también la epidermis íntegra perilesional (piel no lesionada alrededor de la lesión); del mismo modo, mostró también eficacia en la ayuda a la formación de piel con una apariencia y textura más normales (con menor apariencia de cicatriz).³⁶

Oncología: dermatitis

Las reacciones adversas cutáneas a la radioterapia y quimioterapia para el tratamiento del cáncer son un problema significativo, afectando a un gran número de pacientes oncológicos.

Estos tratamientos, mientras se muestran efectivos para la enfermedad oncológica, comúnmente también producen efectos colaterales en el enfermo que pueden llegar a ser muy molestos e incluso comprometer la adherencia al tratamiento por parte del paciente e incluso pueden llegar a recomendar la interrupción del mismo; estos efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia pueden ir desde molestias estéticas y/o sintomáticas y alteraciones en la función de barrera protectora de la piel, hasta la aparición de importantes reacciones cutáneas de manera precoz que afectan muy negativamente a la calidad de vida del paciente. A menudo estas alteraciones suponen un importante reto para los equipos que manejan el tratamiento de estos enfermos, por su dificultad en el control de los signos y síntomas.

El manejo de estas alteraciones a través de productos cosméticos, maquillajes o no-farmacéuticos puede ser importante para la calidad de vida y para la autoestima de estos pacientes; la elección de productos inadecuados o ineficaces puede incluso empeorar estas circunstancias. A menudo muchos profesionales sienten no tener la

formación necesaria para el correcto manejo de estas alteraciones producidas por los quimioterápicos y por la radioterapia, ya que el conocimiento científico sobre el manejo farmacológico de estos es amplio, no siendo así sobre las indicaciones y manejo de productos dermatológicos cosméticos no-farmacológicos.

Recientemente se han publicado por parte de expertos algunas guías de práctica clínica, algoritmos o recomendaciones sobre la elección y uso de productos dermatológicos cosméticos y no-farmacológicos para el cuidado de la piel para pacientes oncológicos que reciben fármacos tales como inhibidores del EGF, anticuerpos monoclonales sistémicos o tratamientos de radioterapia.^{37,38}

El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el receptor del EGF pueden aumentar tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia general de los pacientes con cáncer de colon no resecable y otros tipos de cánceres; sin embargo, los síntomas cutáneos pueden interferir con la continuidad del tratamiento (adherencia). En pacientes con cáncer de colon, se ha analizado la existencia de cinco polimorfismos en el receptor del EGF (EGFR) y en su fragmento C (receptor de las IgG), observándose que los pacientes portadores del genotipo C/C del receptor D994D desarrollaban significativamente menos toxicidad cutánea que otros genotipos del receptor; así, se ha sugerido que el polimorfismo D994D del receptor del EGF puede ser un biomarcador útil para la predicción de la severidad de la toxicidad cutánea en los pacientes que reciben estos tratamientos.³⁹

En pacientes con cáncer de colon tratados con inhibidores del EGF, tales como el Cetuximab o Panitumumab, aparecen también comúnmente efectos colaterales como

toxicidad sistémica y citotoxicidad; muchos de estos pacientes presentarán toxicidad dermatológica como un importante rash pápulo-pustular, que puede afectar negativamente a su calidad de vida e incluso disminuir la adherencia al tratamiento, con las deletéreas consecuencias que ello puede ocasionar al incumplir el tratamiento recomendado.

La formación del paciente (educación para la salud y empoderamiento del paciente, también conocido como *empowerment*) en la toxicidad de la quimioterapia y en las pautas de cuidado de la piel, previa a los tratamientos quimioterápicos puede ser de gran ayuda para la comprensión y el manejo de estas alteraciones y para la reducción del impacto sobre la calidad de vida del paciente, así como también puede ser útil la implementación de programas de cuidado de la piel previos al inicio de la terapia antineoplásica.⁴⁰

Se ha analizado la efectividad de cremas tópicas con EGF recombinante para la prevención de la dermatitis por radioterapia en pacientes con cáncer de mama que recibían este tratamiento tras la cirugía. El grupo que recibía tratamiento tópico con cremas conteniendo EGF recombinante vio reducida en gran medida la incidencia de dermatitis por radiación de grado 3, aunque no se redujo el dolor secundario a la radiación.

Se puede concluir que la crema tópica a base de EGF recombinante puede tener un efecto beneficioso en la prevención o reducción de la dermatitis en pacientes con cáncer de mama tratado mediante radioterapia; como es de esperar, los pacientes no ven reducido el dolor con la administración de EGF, ya que éste no tiene ninguna acción sobre los terminales nerviosos y las vías aferentes del dolor.⁴¹

Oncología: alopecia inducida por quimioterapia

El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) no únicamente es un estimulante del crecimiento celular, sino que tiene asimismo un efecto catagénico. Es conocido que los agentes quimioterápicos inducen un daño a los folículos pilosos, puede ser importante la investigación de los agentes inductores catagénicos en la reversión de la alopecia inducida por quimioterapia.

El receptor del EGF señala a los folículos anagénicos para entrar en fase catágena; se ha postulado que la señal del receptor del EGF puede estar implicada en la alopecia inducida por quimioterápicos como la ciclofosfamida.⁴²

Se han realizado estudios de pre-tratamiento de los folículos pilosos de forma tópica con soluciones liposómicas conteniendo EGF en animales de experimentación con alopecia inducida por ciclofosfamida, confirmando la suposición de que la aplicación de EGF puede proteger del daño sobre el folículo piloso producido por la quimioterapia, observando asimismo que el tratamiento con EGF favorece también de manera primaria la recuperación del pelo después de la quimioterapia, mostrando la efectividad de este agente inductor catágeno en la estrategia de protección ante la alopecia mediada por quimioterapia.⁴³

No hay evidencias suficientes sobre otros tipos de alopecia (alopecia areata, alopecia androgénica, etc.), pero el mecanismo de acción del EGF y las evidencias expuestas en el caso de alopecias mediadas por quimioterápicos permitirían suponer que el EGF podría tener algún papel preventivo o terapéutico en estas entidades, o al menos permitirían el diseño y análisis de su efectividad.

Hiperpigmentación

El EGF ha sido utilizado en cosmética para el blanqueamiento de la piel y para la prevención de hiperpigmentación post-inflamación. Su efecto anti-pigmentación presumiblemente tiene lugar a través del aumento en la velocidad de curación de las heridas, pero los efectos del EGF sobre la melanogénesis no son aún conocidos por completo, y la presencia de EGF en los melanocitos no había sido confirmada hasta que recientemente se ha publicado un estudio sobre cultivos celulares de queratinocitos tratados con láser, en los cuales el tratamiento con EGF disminuyó la producción de melanina. A partir de estos resultados, se da soporte a que el EGF podría ser también candidato a ser utilizado como agente antimelanogénico en la hiperpigmentación post-inflamación.²

Envejecimiento cutáneo (anti-aging)

Se han realizado estudios sobre la efectividad del EGF y proteínas similares al EGF humano obtenidas por bioingeniería en la disminución de los signos visibles del daño causado por la luz y la edad en la piel de la cara.

En un tratamiento de tres meses de duración, a través de un protocolo de administración dos veces al día de un suero con el agente de estudio añadido a un protector solar básico y un limpiador facial, se estudió la efectividad de este protocolo sobre el envejecimiento aparente de la piel de los voluntarios. Tanto las fotografías seriadas como las evaluaciones clínicas mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la apariencia de líneas finas y arrugas, en la textura de la piel, en la reducción del tamaño de los poros, y en las variaciones cromáticas aparentes al primer mes de uso; estas tendencias mostraron continuidad en la mejoría a lo largo de todo el estudio (hasta 6 meses de tratamiento). El tratamiento fue bien tolerado, con mínimas molestias ocasionales y ningún efecto colateral o secundario aparente.⁴⁴

Estos resultados parecen apoyar la tesis de que el EGF se muestra efectivo en la reducción del daño cutáneo debido a la edad, tanto en la pigmentación como en la apariencia (líneas finas, arrugas y tamaño de los poros), mientras confirma también la seguridad del tratamiento tópico, al menos en protocolos de varios meses de tratamiento continuado.

Formas de prescripción: Formulación Magistral

Las evidencias más antiguas muestran una falta de estabilidad de la molécula de EGF en medios aptos para su almacenaje y comercialización masivos, tanto a largo plazo como a medio plazo (más allá de tres meses); por ello, comúnmente se ha considerado que el EGF no sería viable para su uso en grandes lotes de fabricación para su uso comercial, ya que el tiempo entre la fabricación masiva del compuesto final y el uso efectivo por parte del paciente o usuario final sería excesivo para conservar la fracción efectiva del EGF.

Sin embargo, las evidencias más actuales muestran la oportunidad, seguridad y efectividad de la formulación magistral de los compuestos de EGF, al ser constituidos directamente justo antes de su uso por parte del usuario final, pudiéndose almacenar en las condiciones previas a su constitución (forma en que se comercializa inicialmente) durante tiempo indefinido en la oficina de la farmacia formuladora o en la farmacia hospitalaria.

Se han estudiado diversos métodos de aplicación del EGF sobre la piel, desde la aplicación de cremas tópicas^{41,44} a apósitos con ácido hialurónico, arginina y vitamina C,³⁰ u otros compuestos con variaciones como derivados de la vitamina C, ácido hialurónico y colágeno.⁴⁵

También se ha evaluado el uso de otras galénicas mediante la preparación de micropartículas ($6.44 \pm 2.45 \mu\text{m}$) de ácido polilacto-co-glicólico y seroalbúmina como transportadoras del EGF recombinante, con resultados óptimos en cuanto a estabilidad y actividad biológica del compuesto activo;⁴⁶ el péptido carabina (*chaperon*) TD1 se ha usado asimismo para la facilitación del paso transdérmico por vía tópica. Además del rLMWP-EGF³⁶ y los demás compuestos ya

expuestos en los apartados anteriores, se diseñó también un péptido combinado TD1-EGF de idéntica actividad biológica que el EGF y mayor capacidad de penetración transdérmica.

En todos los estudios publicados sobre compuestos conteniendo EGF (en las formulaciones y dosis adecuadas y controladas) la efectividad ha sido positiva, no se han referenciado efectos indeseables ni colaterales de importancia y la estabilidad de la galénica ha sido satisfactoria durante todo el tiempo analizado.

Los compuestos conteniendo EGF se han mostrado efectivos tanto en diversas patologías de la piel como en algunas alteraciones cutáneas o para la prevención del daño cutáneo en los supuestos analizados. Los compuestos conteniendo EGF pueden tener aplicación tanto en dermatología como en otras especialidades.⁴⁷

En formulaciones magistrales, en que la constitución del compuesto se realiza “por encargo” (generalmente en la farmacia hospitalaria o en la oficina de farmacia formuladora), la estabilidad de la molécula por más de un mes puede estar garantizada si las condiciones de su constitución y de conservación por parte del usuario final son las indicadas.

Algunas de las presentaciones comercializadas en presentación apta y estable de EGF para la formulación magistral disponen de presentaciones con concentraciones de EGF de 1mcg/ml, en ampollas individuales de 1ml. (por ejemplo, Epifactor®); estas presentaciones comerciales de 1 ampolla incluyen EGF en cantidades apropiadas para utilizarse 1 ampolla de 1ml.

de EGF para constituir 30g. de crema o de emulsión, otorgando concentraciones finales de EGF de 0.33mcg./10g. de compuesto (1mcg./30g.).

Se ha analizado y comprobado la estabilidad de la formulación del EGF Epifactor® en la preparación en *cremagel* (Fitalite®)⁴⁸ para las heridas, ya sean traumáticas o quirúrgicas, y para las úlceras cutáneas; en estos casos se puede añadir a la fórmula Hialuronato sódico al 1%, o también puede ser útil en algunos casos la adición de algún antibiótico tópico según la necesidad, como Gentamicina sulfato 0.1% u otros. También se recomienda la formulación en

forma del mismo *cremagel* para actuar contra las consecuencias del envejecimiento cutáneo (con o sin la adición de Hialuronato sódico al 1%, Aloe Vera al 2 – 5% y/o Tretinoína al 0.02 – 0.05%).

La preparación magistral del EGF Epifactor® en *emulsión* (Versatile®)⁴⁹ también ha mostrado estabilidad en su formulación y se podría utilizar como tratamiento para las cicatrices (con o sin la adición de aceite de rosa mosqueta 4%, aceite de argán 4% y/o Alantoína 1%) o para los queloides (con o sin la adición de ciclometicona pentámera 10% y/o aceite de rosa mosqueta 5%).

Autor	Utilidad clínica	Participantes	Compuesto EGF analizado
Kong et al. (2013)	Dermatitis por radioterapia	Humanos	Crema EGF (Easydew CR®)
Schouest et al. (2012)	Envejecimiento cutáneo	Humanos	Suero EGF + protector solar 30 + limpiador facial (Bioeffect EGF Serum®)
Martínez Peñalver et al. (1998)	Fístulas faríngeas, Faringostomas	Humanos	Crema EGF + Sulfafadiacina argéntica
Niiyama et al (2014)	Heridas	Animales exp.	Apósito EGF + Vit.C + Ác. Hialurónico + Colágeno
Lee et al. (2013)	Heridas por quemadura láser	Animales exp.	EGF conjugado con protamina de bajo peso mol.
Yamamoto et al. (2013)	Cicatrización heridas	Animales exp.	Apósito, EGF + Ac.Hialurónico + Arg + VitC
Paik et al (2013)	Alopecia por ciclofosfamida	Animales exp.	Liposomas tópicos o percutáneos con EGF
Yun et al. (2013)	Hiperpigmentación por láser	Animales exp.	EGF tópico
Kwon et al. (2006)	Cicatrización heridas	Animales exp.	Ungüento de EGF
Zheng et al. (2003)	Heridas por quemadura	Animales exp.	EGF tópico ± Heparina

Tabla 1: Algunos de los estudios significativos publicados con el uso de EGF recombinante en distintas patologías.

Conclusiones

El Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante (EGF) presenta evidencias de efectos beneficiosos en diversas patologías y complicaciones de la piel (en prevención primaria, secundaria y/o como tratamiento), en la cicatrización de heridas traumáticas o quirúrgicas, heridas por láser, cicatrices anómalas, dermatitis o alopecia por radiación o por quimioterápicos, hiperpigmentaciones post inflamación o para la reparación del daño causado por la edad (ver Tabla 1). De igual modo, el EGF en distintas preparaciones de formulación magistral puede ser considerado para el tratamiento de algunas afecciones de la mucosa orofaríngea (aftas orales, fístulas faríngeas).

El EGF recombinante no ha mostrado efectos secundarios o colaterales de importancia, evidenciando una óptima tolerabilidad y seguridad con su uso continuado durante meses, ni en humanos ni en animales de experimentación.

El EGF recombinante se puede encontrar en concentraciones y pureza útiles para su uso terapéutico y se conocen formulaciones estables en el tiempo.

La posibilidad de su formulación magistral otorga ventajas adicionales de estabilidad molecular, seguridad y efectividad en las condiciones idóneas. Diversas formulaciones magistrales y vías de administración tópica se han mostrado efectivas, evidenciando una buena capacidad de penetración al tejido, tanto en piel intacta como sobre lesiones cutáneas que exponen los planos inferiores.

Preparados comerciales no mostraron actividad alguna del EGF al ser distribuidos al usuario final, por carecer de la estabilidad suficiente de la molécula del factor en la galénica; sin embargo, la formulación magistral otorga la oportunidad de constituir el compuesto bajo demanda del usuario final, asegurando la estabilidad y eficacia durante un período óptimo para su uso.

Se pueden considerar los compuestos con EGF recombinante para la prevención o tratamiento de las diversas afecciones y patologías cutáneas a través de la formulación magistral.

Bibliografía

- ¹ Herbst RS (2004). Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2004; 59(2Suppl): 21–6.
- ² 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 Dec;39(12):1903-11. doi: 10.1111/dsu.12348. Epub 2013 Oct 17.
- ³ Harris RC, Chung E, Coffey RJ. EGF receptor ligands. *Exp Cell Res* 2003; 284 (1): 2–13. doi:10.1016/S0014-4827(02)00105-2
- ⁴ Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*, 1990; 265 (14): 7709–12.
- ⁵ Cohen S. Nobel Lecture 1986. Epidermal Growth Factor. In: *Physiology or Medicine 1981-1990: Nobel Lectures, Including Presentation Speeches and Laureates' Biographies*, T. Frangsmyr and J. Lindsten (eds.) World Scientific Pub Co Inc (May 1993) pp 333-345.
- ⁶ Harris RC, Chung E, and Coffey RJ. EGF receptor ligands. *Exp. Cell. Res.* 2003; 284 (1): 2–13.
- ⁷ Cotran RS, Kumar V, Fausto N, Robbins SL, Abbas AK. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. St. Louis, Mo: 2005, Elsevier Saunders.
- ⁸ Komarcević A. The modern approach to wound treatment. *Med Pregl*. 2000 Jul-Aug;53(7-8):363-8.
- ⁹ Desai TJ, Cardoso WV. Growth factors in lung development and disease: friends or foe? *Respir Res*. 2002;3:2. Epub 2001 Oct 9.
- ¹⁰ 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 (1): 38–53.
- ¹¹ Venturi S, Venturi M. Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. *Nutr Health* 2009; 20 (2): 119–34.
- ¹² Fallon JH, Seroogy KB, Loughlin SE, Morrison RS, Bradshaw RA, Knaver DJ, Cunningham DD. Epidermal growth factor immunoreactive material in the central nervous system: location and development. *Science* 1984; 224 (4653): 1107–9.
- ¹³ Imagen obtenida de abcam®, disponible en: <http://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=10723>.
- ¹⁴ Imagen obtenida de Qiagen®, disponible en: http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=EGF_Pathway.
- ¹⁵ Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology*. 2009;77(6):400-10. doi: 10.1159/000279388.
- ¹⁶ 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 Mar 14. doi: 10.3892/ijmm.2014.1698. [Epub ahead of print]
- ¹⁷ 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 Mar 3. [Epub ahead of print]
- ¹⁸ 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 Aug 21;5(199):199ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3005886.
- ¹⁹ Roy M, King TW. Epidermal growth factor regulates NIKS keratinocyte proliferation through Notch signaling. *J Surg Res*. 2013 Nov;185(1):6-11. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.046. Epub 2013 Jul 17.
- ²⁰ You DH, Nam MJ. Effects of human epidermal growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells on fibroblast migration and proliferation. *Cell Prolif*. 2013 Aug;46(4):408-15. doi: 10.1111/cpr.12042.
- ²¹ 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 Nov;72(2):81-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.05.009. Epub 2013 Jun 13.
- ²² El-Abaseri TB, Hammiller B, Repertinger SK, Hansen LA. The epidermal growth factor receptor increases cytokine production and cutaneous inflammation in response to ultraviolet irradiation. *ISRN Dermatol*. 2013 Jun 25;2013:848705. doi: 10.1155/2013/848705. Print 2013.
- ²³ Okugawa Y, Hirai Y. Extracellular epimorphin modulates epidermal differentiation signals mediated by epidermal growth factor receptor. *J Dermatol Sci*. 2013 Mar;69(3):236-42. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.11.006. Epub 2012 Nov 16.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Blumenberg M. Profiling and metaanalysis of epidermal keratinocytes responses to epidermal growth factor. *BMC Genomics*. 2013 Feb 8;14:85. doi: 10.1186/1471-2164-14-85.
- ²⁶ Imágenes obtenidas de [Publichealthunited.org](http://www.publichealthunited.org), disponibles en: <http://www.publichealthunited.org/what-is-cancer-a-explanation-for-the-non-scientist-of-the-biology-behind-cancer/>.
- ²⁷ 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 Jun;7(2):105-9.
- ²⁸ Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004 May 29;359(1445):839-50.
- ²⁹ Martínez-Ferrer M1, Afshar-Sherif AR, Uwamariya C, de Crombrughe B, Davidson JM, Bhowmick NA. Dermal transforming growth factor-beta responsiveness mediates wound

- contraction and epithelial closure. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):98-107. doi: 10.2353/ajpath.2010.090283. Epub 2009 Dec 3.
- ³⁰ 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 Dec;16(4):489-94. doi: 10.1007/s10047-013-0726-0. Epub 2013 Sep 8.
- ³¹ Koca Kutlu A, Ceçen D, Gürgen SG, Sayın O, Cetin F. A Comparison Study of Growth Factor Expression following Treatment with Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Saline Solution, Povidone-Iodine, and Lavender Oil in Wounds Healing. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:361832. doi: 10.1155/2013/361832. Epub 2013 Jun 3.
- ³² 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 Mar-Apr;22 Suppl 1:64-71.
- ³³ Martínez Peñalver I, Cuevas Pérez I. Efecto del factor de crecimiento epidérmico humano (EGF) recombinante sobre fístulas faríngeas y faringostomas. *Rev Cubana Oncol* 1998; 14(2): 77-81.
- ³⁴ Shi HX, Lin C, Lin BB, Wang ZG, Zhang HY, Wu FZ, et al. The anti-scar effects of basic fibroblast growth factor on the wound repair in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2013;8(4):e59966. doi: 10.1371/journal.pone.0059966. Epub 2013 Apr 2.
- ³⁵ Zheng J, Huang XY, Wei X. The effects of epidermal growth factor on the wound healing of deep partial thickness burn in rats. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2003 Oct;19(5):289-92.
- ³⁶ 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 Nov;102(11):4109-20. doi: 10.1002/jps.23725. Epub 2013 Sep 9.
- ³⁷ Bensadoun RJ, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, et al. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag Res.* 2013 Dec 9;5:401-8. doi: 10.2147/CMAR.S52256. eCollection 2013.
- ³⁸ Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, Krutmann J, Luger T, Triller R, et al. Algorithm for dermatologic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Sep;27(9):1071-80. doi: 10.1111/jdv.12082. Epub 2013 Feb 1.
- ³⁹ Saito R, Suzuki H, Yamada T, Endo S, Moriwaki T, Ueno T, et al. Predicting skin toxicity according to EGFR polymorphisms in patients with colorectal cancer receiving antibody against EGFR. *Anticancer Res.* 2013 Nov;33(11):4995-8.
- ⁴⁰ Leporini C, Saullo F, Filippelli G, Sorrentino A, Lucia M, Perri G, et al. Management of dermatologic toxicities associated with monoclonal antibody epidermal growth factor receptor inhibitors: A case review. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec;4(Suppl 1):S78-85. doi: 10.4103/0976-500X.120966.

-
- ⁴¹ 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(8):4859-64.
- ⁴² Bichsel KJ1, Gogia N, Malouff T, Pena Z, Forney E, Hammiller B, et al. Role for the epidermal growth factor receptor in chemotherapy-induced alopecia. *PLoS One.* 2013 Jul 19;8(7):e69368. doi: 10.1371/journal.pone.0069368. Print 2013.
- ⁴³ Paik SH, Yoon JS, Ryu HH, Lee JY, Shin CY, Min KH, et al. Pretreatment of epidermal growth factor promotes primary hair recovery via the dystrophic anagen pathway after chemotherapy-induced alopecia. *Exp Dermatol.* 2013 Jul;22(7):496-9. doi: 10.1111/exd.12182.
- ⁴⁴ 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 May;11(5):613-20.
- ⁴⁵ Niiyama H1, 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 Mar;17(1):81-7. doi: 10.1007/s10047-013-0737-x. Epub 2013 Dec 1.
- ⁴⁶ Mirdailami O, Khoshayand MR, Soleimani M, Dinarvand R, Atyabi F. Release optimization of epidermal growth factor from PLGA microparticles. *Pharm Dev Technol.* 2014 Aug;19(5):539-47. doi: 10.3109/10837450.2013.805776. Epub 2013 Jun 19.
- ⁴⁷ 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 Apr;62:405-9. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.12.054. Epub 2013 Jan 11.
- ⁴⁸ Información disponible en: http://fagron.es/catalogue_items/2484
- ⁴⁹ Información disponible en: http://fagron.es/catalogue_items/2486