

**Curación de heridas, quemaduras y manejo de cicatrices:  
revisión y papel terapéutico del Factor de Crecimiento Epidérmico  
(EGF).**



**Actualización**  
**Revisión de la literatura científica**  
**Septiembre 2015**



**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



**Curación de heridas, quemaduras y manejo de cicatrices:  
revisión y papel terapéutico del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF).**

Autores: Esquirol Causa J PhD,<sup>\* †</sup> Herrero Vila E. MD.<sup>\*‡</sup>

\* Centro Médico Teknon (Barcelona)

† Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia (SURF). Escoles Universitàries Gimbernat (adscrita a la UAB).

‡ Servei de Medicina Preventiva. Àptima (Terrassa, Barcelona)

Correspondencia: [esquirol@dr.teknon.es](mailto:esquirol@dr.teknon.es)

**ÍNDICE**

RESUMEN .....	6
PALABRAS CLAVE.....	6
KEYWORDS .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
Heridas.....	8
Quemaduras .....	9
Cicatrización.....	11
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE HUMANO (rhEGF) .....	13
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF), ESTRUCTURA Y BIOQUÍMICA .....	14
EVIDENCIAS DE USO DE rhEGF EN HERIDAS, QUEMADURAS Y CICATRICES .....	16
Heridas .....	16
Quemaduras.....	18
Cicatrices y queloides.....	20
FORMAS DE PRESCRIPCIÓN DEL rhEGF: FORMULACIÓN MAGISTRAL.....	22
CONCLUSIONES .....	24
TABLAS.....	26
BIBLIOGRAFÍA .....	27

**RESUMEN**

Las heridas y quemaduras suelen derivar en cicatrices que con frecuencia se presentan en forma de cicatrices hipertróficas y queloides. El rhEGF ha sido probado con éxito para el aumento de la velocidad de curación de las heridas (traumáticas o quirúrgicas) y quemaduras, así como para la reducción de la frecuencia de aparición de cicatrices hipertróficas y queloides o para su tratamiento una vez ya instauradas.

El rhEGF está disponible en concentraciones y pureza útiles para su uso terapéutico y se conocen galénicas estables en el tiempo a través de la formulación magistral, otorgando ventajas adicionales de estabilidad, efectividad y seguridad, permitiendo la individualización de cada tratamiento con la adición al rhEGF de diversos principios activos y en distintos medios de preparación y administración. Se pueden considerar indicados los compuestos con rhEGF a través de la formulación magistral para el manejo de heridas (traumáticas o quirúrgicas), quemaduras, cicatrices hipertróficas y queloides. Como excipiente para el uso de rhEGF tópico se pueden usar formas en crema o en gel; probablemente el gel de silicona sea el excipiente más adecuado para maximizar la efectividad del factor al añadirse la propia eficacia del gel de silicona.

**PALABRAS CLAVE**

Factor de Crecimiento Epidérmico; heridas, curación; quemaduras; cicatriz, hipertrófica; queloide; Apósitos biológicos.

**ABSTRACT**

Burns and scars use to result in the form of hypertrophic scars and keloids. rhEGF has been successfully tested for increasing the healing speed of wounds (both traumatic or surgical ones) and burns, as well as for reducing frequency of hypertrophic and keloid scars occurrences or treating previously existing ones.

rhEGF is available in useful concentrations and purity for therapeutic use; stable over time galenics and dosages are known through compounding, providing advantages of stability, effectiveness and safety, allowing individualization of each treatment with the addition of different assets and different means of preparation and active principles to rhEGF. Compounding rhEGF products can be considered for handling wounds (both traumatic and surgical ones), burns, hypertrophic scars and keloids. Creams and gels can be used as an excipiente for topical rhEGF; silicone gels are probably the best option in order to maximize rhEGF's effectivity, adding to it the own efficacy of silicone gel.

***KEYWORDS***

Epidermal growth factor/EGF; wound healing; burns; cicatrix, hypertrophic; keloid; Biological dressings.

## **INTRODUCCIÓN**

Las heridas y las quemaduras consisten en soluciones de continuidad en la piel por traumatismos mecánicos o químicos, que ocasionan la rotura de la superficie cutánea o mucosa, con la posible pérdida de substancia del tejido cutáneo y tejidos subyacentes. Los procesos de reparación de las heridas y quemaduras no siempre son rápidos, y pueden desembocar en la aparición de cicatrices, que con frecuencia son fuente de problemas biomecánicos o psicosociales para el paciente. Se presenta esta revisión sobre las evidencias más recientes y las guías clínicas de práctica clínica basadas en la evidencia científica sobre el manejo de heridas, quemaduras y cicatrices y las posibilidades de aplicación del *Epidermal Growth Factor* (Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano, rhEGF) como coadyuvante al tratamiento de estas patologías.

### **Heridas**

La etiología de las heridas puede ser muy diversa, desde la acción de agentes perforantes (heridas punzantes), cortantes (cortes) o perforo-cortantes, a las producidas por la acción de agentes contundentes o proyectiles de arma de fuego. La lesión cutánea se produce por fricción, percusión, compresión, tracción, por acción mecánica o por una combinación de los anteriores mecanismos de acción. A partir de la acción lesiva, las heridas pueden clasificarse en: escoriaciones, heridas punzantes, heridas incisas, heridas inciso-contusas o heridas por proyectiles y otros tipos menos frecuentes. Clínicamente, las heridas en su inicio suelen presentar dolor, hemorragia y solución de continuidad de la piel con separación de los bordes.

En circunstancias normales, las heridas simples (no complicadas) suelen curar espontáneamente, aunque en casos de infección o patologías de base pueden retrasar su curación o incluso cronificarse dando lugar a úlceras cutáneas o mucosas. La curación normal de las heridas depende de la capacidad reparadora del organismo y comprende dos períodos fundamentales que se dan de manera simultánea: uno de eliminación y limpieza de la herida (eliminación de los tejidos desvitalizados, sangre extravasada, cuerpos extraños y gérmenes y acumulación de materiales necesarios para la reparación, formación de colágeno y aproximación de los bordes lesionales), y un segundo período de proliferación o reconstrucción del tejido lesionado (epitelización).



Las fases más destacadas de la curación de las heridas comprenden la hemostasis inicial, seguida de una posterior inflamación, formación del tejido de granulación y remodelado;<sup>1</sup> las tres fases sucesivas (inflamación, proliferación y remodelado) implican la participación de múltiples tipos celulares. La primera respuesta tisular a la aparición de una herida es una vasoconstricción transitoria seguida de una vasodilatación activa con aumento de la permeabilidad vascular en el lado venoso (con participación de aminas vasoactivas, cininas y prostaglandinas), que produce un edema intersticial rico en proteínas, anticuerpos, elementos del sistema del complemento, agua y electrolitos; estos procesos coinciden con el aumento de la marginación, adherencia y diapedesis de los granulocitos neutrófilos que iniciarán la fagocitosis de gérmenes y cuerpos extraños en la herida. A las 24-72 horas aparecen fibroblastos que sintetizarán colágeno y mucopolisacáridos, se formarán nuevos capilares sanguíneos dando lugar a brotes capilares (mamelones angioblásticos) que formarán el tejido de granulación (visible en heridas que curan por segunda intención). En una segunda fase, la formación de colágeno a partir del tropocolágeno y el aumento de la resistencia a la separación de los bordes de la herida son efectivos a partir del quinto día de evolución. La epitelización se realiza a partir de la migración celular y la creación de nuevas células epiteliales; en heridas que curan por segunda intención se da también una contracción del tejido de granulación que acercan los bordes previamente a la aparición de nuevo epitelio.

Factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) intervienen en los procesos involucrados en la curación de la herida: expresión proteica, producción enzimática, división, diferenciación, proliferación celular y angiogénesis, degradación de la matriz extracelular y quimiotactismo para la intervención de células inflamatorias y fibroblastos.<sup>2</sup> Su alteración puede modificar el proceso: moléculas exógenas, fármacos y oligoelementos aumentan la velocidad de curación, mientras la presencia de infección,<sup>3</sup> corticosteroides, denervación o hemorragia en el lecho de la herida tienen efectos contrarios.<sup>2</sup>

### **Quemaduras**

Las quemaduras son lesiones tisulares producidas por efecto de distintos agentes, que causan la muerte celular y lesión tisular; según su etiología, se pueden clasificar como

térmicas (por efecto del calor: líquidos o gases calientes, fuego o por superficies candentes), eléctricas, químicas, radioactivas, solares o por congelación. Si afectan a la epidermis se considerarán de primer grado, de segundo grado superficial si afectan a la dermis superficial, de segundo grado profunda si afecta la dermis profunda y de tercer grado si afectan a planos más profundos a la dermis.

Para el abordaje terapéutico de las quemaduras hay que separar primero al paciente del agente etiológico, retirar la ropa y objetos en contacto con la lesión (a no ser que estén adheridas a la piel), enfriamiento de la lesión si se ha producido por quemadura por calor, seguido de un lavado con suero fisiológico o agua a temperatura tibia, limpieza con agua y jabón (los antisépticos únicamente se utilizarán en caso de heridas muy sucias, ya que pueden enlentecer la curación).<sup>4,5</sup> Siempre hay que realizar también un apropiado abordaje terapéutico del dolor. En caso de ampollas o flictenas, se recomienda su desbridación para conocer la profundidad de los tejidos afectados por la quemadura en la primera cura o esperar 48 horas para la desbridación (aunque la evidencia es escasa, ya que mientras el líquido del interior de la flictena puede retardar su curación, pero en cambio la apertura de la misma puede promover la aparición de infección); en general, la evidencia sugiere que si la flictena está rota, el contenido es turbio o si tiene un aspecto frágil puede desbridarse, mientras que si tiene un contenido claro y tiene aspecto de piel gruesa podría no desbridarse si es menor de 1cm. Se valorará la necesidad de antibiótico tópico (Sulfadiazina argéntica como primera elección) u oral, de apósito sobre la lesión (gasa impregnada de parafina o apósitos hidrocoloides, poliuretanos, alginatos, carbonos, hidrogeles, etc.), de medicación analgésica y de vacunación antitetánica. El uso de corticosteroides tópicos carece de evidencia científica y podría provocar dolor urente en la zona de aplicación.

En una fase inicial (aproximadamente 3-5 días), se observa un edema lesional y la aparición de exudado abundante (hay que evitar la compresión por posibilidad de aparición de un síndrome compartimental), así como la aparición de ampollas y flictenas; en este período, las curas se deberían realizar cada 24-48 horas.<sup>4,5</sup> La oclusión parece efectiva para la curación, por promover la hidratación del tejido y favoreciendo la correcta composición de factores relacionados con la curación de la herida.<sup>6</sup> Posteriormente aparece la fase de granulación (dura entre 6-8 días), en que disminuye el exudado y aparece el tejido de

granulación; deberían usarse apósitos antiadherentes con una frecuencia de curas entre 48-72 horas. En la fase de epitelización el tejido de granulación se recubre de un epitelio fino brillante y desaparece el exudado: la herida ya está cerrada, pero se requiere una correcta hidratación y protección de la piel durante unos 15-20 días. La fase final de consolidación puede durar incluso meses.<sup>7</sup> Durante todo el proceso se recomienda seguir las pautas recomendadas de curas, mantener una correcta hidratación y nutrición del paciente y realizar seguimiento fotográfico de las lesiones de manera frecuente.<sup>5</sup>

Únicamente un 5% de las quemaduras requieren derivación hospitalaria: de segundo grado con extensión superior al 10% del cuerpo o de tercer grado que afecten a más del 3% de la superficie corporal, que afecten a la cara, manos, pies, perineo, genitales o articulaciones mayores, afectación del estado general, lesiones químicas, eléctricas o por inhalación, que tarden más de lo esperado, que haya patología concomitante o ante la sospecha de estar relacionadas con malos tratos. Los signos de alarma serán la aparición de exudado purulento, signos inflamatorios perilesionales, aumento de la profundidad de la lesión, fiebre, malestar general o la evolución tórpida de la lesión.

### **Cicatrización**

La cicatrización es la curación de la herida o quemadura a expensas del tejido conjuntivo o por la regeneración de los propios tejidos lesionados. Así, la cicatriz suele ser una masa de tejido conjuntivo fibroso revestido por la epidermis neoformada tras un traumatismo o herida. La cicatrización sigue tres fases, iniciándose con una aglutinación con reacción inflamatoria, seguida de una organización de los tejidos con hiperemia y una posterior fibrosis con isquemia. Se considera *reparación* la sustitución de los tejidos destruidos por un tejido conjuntivo neoformado, y *regeneración* la sustitución de los tejidos lesionados por un tejido histológicamente semejante al original (cuanto más especializado sea un tejido, menor será su capacidad de regeneración); puede haber circunstancias en que se den los dos procesos simultáneamente en una misma herida (cicatrización mixta).

Las heridas pueden curar por primera intención mediante sutura primaria cuando los bordes están contiguos desde un primer momento (heridas cerradas), o por segunda intención si los bordes de la herida están separados y se requiere la formación de tejido nuevo para epitelizar la herida (heridas abiertas). La cicatrización por primera intención (heridas incisas)

requiere la ausencia de infección, una correcta hemostasis, bordes próximos y ajuste de los planos anatómicos subyacentes. La cicatrización por segunda intención es más lenta y se realiza a través de la aparición de un tejido de granulación, dejando una cicatriz larga y a menudo retraída; suele acontecer cuando los bordes de la herida no se aproximan, o ante la presencia de infección. Por tercera intención se considera la cicatrización cuando se unen (suturan) las dos superficies de la herida que ya está en fase de granulación y de cuarta intención cuando se incorporan injertos cutáneos para acelerar la curación de la herida.

Retardan la cicatrización factores como la infección, la presencia de cuerpos extraños, hematomas, movilización, tensión de los bordes, edema y las curas repetidas si son traumáticas para los tejidos de reparación. Otros factores que también pueden retrasar la cicatrización son la hipoproteinemia, hipovitaminosis C, alergias, mal control metabólico-endocrinológico o el tratamiento con corticosteroideos.

Algunas lesiones cutáneas (traumatismo, cirugía, quemadura, etc.) producen secuelas como cicatrices antiestéticas, pérdida de función o restricción de movimientos, incluyendo deletéreos efectos psicológicos y sociales. Se consideran cicatrices patológicas las hipertróficas y los queloides. Otras anomalías de las cicatrices suceden en otros casos, cuando la reparación de las fibras nerviosas de la zona lesionada no es la adecuada, apareciendo en la cicatriz fibras nerviosas poco mielinizadas o sin mielina o incluso neurinomas de atricción. En estos casos la cicatriz puede manifestar parestesias (hiperalgesia, alodinia) o trastornos vegetativos locales (hiperhidrosis, anhidrosis, vasconstricción, etc.).

Las cicatrices hipertróficas están formadas por un tejido conectivo normal pero desarrollado en exceso, adhiriendo los planos superficiales a los planos más profundos. Por ello, las cicatrices hipertróficas tienen una gran tendencia a presentar retracciones, contracciones y limitación de la movilidad de la zona afectada. Se producen especialmente en zonas de alta movilidad y en heridas sometidas a tensiones intermitentes (por ejemplo, en las zonas de flexión de las articulaciones) y en las heridas que curan por segunda intención. Su solución pasa por el abordaje quirúrgico y la extirpación.

Los queloides son lesiones proliferativas benignas de causa desconocida pero en que se han sugerido, entre otros, mecanismos de disregulación de los receptores de la melanocortina<sup>1,8</sup>

que suceden en cicatrices y dan aspecto sobreelevado y a menudo de color rosado o violáceo. Se producen por acumulación de colágeno desarrollado en exceso, adhiriendo también los planos superficiales a los profundos; los queloides generalmente se producen en heridas a partir de traumatismos o inflamaciones, quemaduras, acné, cauterización eléctrica o láser y en heridas que han curado por segunda intención. Son más propensas a presentar queloides zonas como el tórax, cuello y los brazos, las mujeres, especialmente de raza negra y en edades comprendidas entre los 10 y los 30 años. El tratamiento de los queloides generalmente ha consistido en radioterapia o la cirugía con exéresis del queloide a partir de los bordes externos o internos del queloide (en ocasiones seguido del uso local de corticosteroides, y/o radioterapia), con resultados irregulares ya que presentan tendencia a la recidiva; en caso de queloides refractarios, podrían ser de utilidad el abordaje mediante láser pulsado, radiación o el uso de crema con imiquimod. No hay evidencias suficientes para soportar el uso de cremas a base de hierbas o de Vitamina E,<sup>9</sup> aunque su uso puede tener interés<sup>10</sup> y alguna evidencia muestra efectividad de la Vitamina E tópica aplicada antes y después de la cirugía para la más rápida y eficaz curación de la herida quirúrgica en niños.<sup>11</sup> Parece que podría tener un papel preventivo el tratamiento de las cicatrices con láminas de silicona, vendaje compresivo e infiltraciones de corticosteroides, así como la crioterapia para lesiones de pequeño tamaño.

### ***FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE HUMANO (rhEGF)***

A partir de las evidencias más recientes disponibles el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) puede tener un importante papel en el cuidado y en la curación de las heridas y quemaduras: se considera que, entre otros factores, el EGF regula la inflamación, la acción de los fibroblastos y estimula el crecimiento de las células epiteliales para la reparación del tejido.<sup>1,12</sup>

Las técnicas de recombinación genética con *Escherichia Coli* u otros gérmenes han permitido disponer de EGF Epidérmico recombinante humano bio idéntico (EGF Heterólogo, *recombinant human Epidermal Growth Factor*, rhEGF) en concentraciones puras, precisas y estables, abriendo la puerta a que la investigación translacional investigue sus opciones como principio activo en la clínica. La aparición del rhEGF bio idéntico permite

complementar la obtención de EGF natural a partir de la sangre centrifugada del propio paciente para ser usada para la curación de aquellas patologías que requieran bioestimulación y regeneración tisular, ya que la obtención de este “Plasma Rico en Plaquetas” (*Platelet Rich Plasma*, PRP) da como resultado una solución de de composición más diversa en factores que contiene asimismo numerosas citocinas, entre ellas EGF (llamado EGF Autólogo), aunque en concentraciones más imprecisas,<sup>12,13,14</sup> a la vez que las condiciones de su obtención a menudo no permiten una dosificación acorde a la necesidad de frecuencia de curas.

### **FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF), ESTRUCTURA Y BIOQUÍMICA**

El EGF promueve el crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia celulares<sup>15</sup> a través de su unión con su receptor específico de membrana (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR),<sup>16</sup> produciendo un rápido aumento en los niveles mRNA en las células de los tejidos lesionados, iniciándose la reparación del tejido en la que intervienen más de 1.000 genes iniciándose con la activación plaquetaria.<sup>17</sup> El EGF se encuentra presente de manera natural en plaquetas, macrófagos y fluidos como orina, saliva, leche y plasma;<sup>18</sup> es un polipéptido (6.045 daltons) con 53 aminoácidos y seis residuos de cisteína que le confieren tres puentes disulfuro intramoleculares (*'dominio EGF'*)<sup>19</sup> fundamentales para la afinidad con el receptor.<sup>12</sup>

Existen otros factores de estructura parecida al EGF (con *'dominio EGF'*) que se consideran pertenecientes a una misma familia; los más conocidos son: Factor de Crecimiento Epidérmico de unión a la heparina (*Heparin-binding EGF-like Growth Factor*, HB-EGF), Factor de Crecimiento Transformante alfa (*Transforming Growth Factor-alfa*, TGF- $\alpha$ ), Anfiregulina, Epiregulina, Epigen, Betacelulina y Neuroregulinas 1, 2, 3 y 4, entre otros.<sup>20</sup> Todos estos factores son sintetizados en forma promotora asociados a la membrana celular y adquieren su actividad al ser liberados a la matriz intercelular mediante escisión proteolítica. El EGF se relacionó inicialmente con el mantenimiento y la integridad del epitelio oro-faríngeo, esofágico y gástrico, con la inhibición de la producción de ácido gástrico, estimulación de la síntesis de DNA y protección de la mucosa de lesiones producidas por factores intraluminales (ácido gástrico, ácidos biliares, pepsina, tripsina, agentes físicos, químicos y

bacterianos).<sup>21</sup> Posteriormente, se observó el papel activo del EGF en el mantenimiento, la integridad y la regeneración de la piel y de otros epitelios y mucosas (desarrollo embrionario del árbol bronquial, epitelio corneal y conjuntiva ocular).<sup>12,22</sup>

El complejo activado EGF-EGFR en la membrana celular inicia cambios bioquímicos celulares que promueven la proliferación de los queratinocitos, aumentan su adhesividad y motilidad, modulando a su vez su propia actividad por retroalimentación. En queratinocitos y otras células cutáneas el EGF suprime la expresión de genes responsables de la diferenciación celular epidérmica.<sup>23</sup> El receptor del EGF (EGFR) regula múltiples facetas de la curación de las heridas cutáneas, incluyendo la inflamación, la contracción de la herida, la angiogénesis y la proliferación y migración celulares.<sup>24</sup>

En animales de laboratorio la aplicación de combinaciones de factores de crecimiento recombinantes produce mayor proliferación, migración celular y síntesis de fibras de colágeno de tipo I en los fibroblastos cutáneos, acelerando la curación de las heridas, aumentando la velocidad de reepitelización y reduciendo el infiltrado inflamatorio.<sup>25</sup> Este efecto mitogénico parece requerir la presencia continuada del factor durante 3-4 días (inicio del efecto terapéutico), mientras su ausencia disminuye la actividad del receptor en unas 4 horas.<sup>26</sup>

El EGF regula la inflamación cutánea, la función de barrera y la defensa ante la infección; es importante en la expresión y activación del sistema del Complemento en la epidermis humana y en los queratinocitos,<sup>27</sup> sistema que con su activación como respuesta a una lesión tisular aguda constituye un proceso beneficioso, pero parece impedir la curación en las heridas crónicas, ya que la presencia de células inflamatorias activadas sería fundamental para la curación de las heridas. Numerosas evidencias indican que el EGF influye positivamente en la migración y proliferación fibroblástica, sugiriendo una estrategia útil para la curación de heridas,<sup>28,29</sup> aunque los procesos responsables aún no son completamente conocidos.<sup>30</sup> Asimismo, se han sugerido estrategias con el uso de EGF para la medicina regenerativa cutánea y de los folículos pilosos.<sup>12,31</sup>

Todos los factores de crecimiento se consideran importantes para formar, mantener y reparar muchos tejidos, aunque también parecen capaces de producir enfermedades cuando sus receptores adquieren una actividad anómala, generalmente por mutaciones en

el propio receptor o por alteraciones en su normal estimulación.<sup>22</sup> La actividad anormalmente alta del EGFR en algunos tumores cutáneos se relaciona con mutaciones del receptor más que con aumentos en la actividad o concentración del EGF:<sup>32</sup> la disregulación del receptor se considera independiente de los niveles de EGF o de la unión EGF-EGFR,<sup>33</sup> por lo que el uso clínico y estandarizado de rhEGF no debe inducir ningún funcionamiento alterado en los EGFR normales. El conocimiento de los mecanismos bioquímicos de estos tumores ha permitido el desarrollo de quimioterápicos y anticuerpos monoclonales inhibidores del EGFR, cuyos efectos indeseables (toxicidad cutánea: erupción, sequedad, alopecia)<sup>34</sup> pueden mostrar las múltiples funciones dependientes del EGFR en la homeostasis cutánea.

La comprensión de los mecanismos moleculares relacionados con el EGF, la disponibilidad de rhEGF y el desarrollo de formulaciones estables han permitido la experimentación para determinar efectos, posibilidades, indicaciones y seguridad del rhEGF como terapia y posibilitar su uso clínico.<sup>12</sup>

## **EVIDENCIAS DE USO DE rhEGF EN HERIDAS, QUEMADURAS Y CICATRICES**

### ***Heridas***

Las heridas agudas (traumáticas, etc.) generan factores de crecimiento que idealmente contribuyen a su curación; las heridas crónicas (úlceras por presión, vasculares, diabéticas, etc.) han perdido su equilibrio de factores y la curación puede enlentecerse o imposibilitarse. La aplicación exógena de factores implicados (EGF o combinaciones de factores) u otras moléculas pueden acelerar la curación.<sup>35</sup>

El rhEGF estimula la proliferación y la migración de células epiteliales en cultivos de células humanas y en modelos de heridas en animales de laboratorio: el rhEGF en ungüento tópico (10 mcg/g., 2 al día, 14 días) redujo significativamente la herida entre los días 5 y 12, comparado con el grupo control; histológicamente, el rhEGF promovió la curación de la herida aumentando la proliferación epidérmica, acelerando la contracción de la herida, estimulando la proliferación de miofibroblastos y aumentando la deposición de fibras colágenas.<sup>36</sup>



Para el aumento de la producción de citoquinas fibroblásticas en modelos de herida se analizaron dos apósitos con capas esponjosas hidratadas (superior con ácido hialurónico de alto peso molecular e inferior idéntica más arginina, vitamina C  $\pm$  EGF); los apósitos eran idénticos, excepto por la presencia de EGF en sólo un tipo. A los 7 días, los fibroblastos en contacto con el EGF habían aumentado su producción de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) y de Factor de Crecimiento Hepatocitario (*Hepatocyte Growth Factor*, HGF); un segundo ensayo comprobó la consistencia del efecto a los 3 y 6 días, evidenciando la eficacia y estabilidad del compuesto.<sup>37</sup>

A diferencia de las traumáticas, las heridas “limpias” producidas por objetos cortantes (heridas quirúrgicas: bordes precisos y próximos, sin detritus ni infección), son heridas “modernas”, de aparición reciente en la especie humana y su reparación no ha sido resuelta eficientemente por la evolución. Las intervenciones para acelerar la curación de estas “heridas limpias” suelen ser empíricas, poco fiables y con resultados impredecibles. El rhEGF fue eficaz para la curación de heridas quirúrgicas post-tiroidectomía, evidenciando mayor rapidez de curación, cicatrices de menor grosor y mayor flexibilidad a las 4 semanas.<sup>38</sup> El efecto del EGF en heridas quirúrgicas podría también ser estimulado por Estimulación Nerviosa Transcutánea (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*, TENS) aumentando la síntesis y concentración de factores de crecimiento en dermis y epidermis,<sup>39</sup> lo que podría sugerir nuevos enfoques terapéuticos combinando el TENS con la administración tópica de EGF u otros factores.

En heridas de animales de experimentación, el uso de apósitos compuestos de un biomaterial con proteínas de la seda, al cual se añadió EGF o sulfadiacina evidenció que la curación de la herida y la tasa de reepitelización fue superior, así como la proliferación dérmica, la síntesis de colágeno, la diferenciación epidérmica en folículos pilosos y glándulas sebáceas y reducción de la formación de cicatriz, especialmente en aquellos apósitos a los que se había añadido EGF.<sup>40</sup> En heridas producidas en animales, la aplicación de capas de gelatina conteniendo EGF aceleró la curación de las heridas mostrando una mayor tasa de reepitelización epidérmica y una mejor reparación de la matriz extracelular de la dermis.<sup>41</sup>

El uso de rhEGF estimuló la proliferación y migración de células epiteliales en cultivos de células humanas y en heridas de animales de experimentación a través del estímulo de miofibroblastos y la síntesis de colágeno, aplicado de manera tópica en crema conteniendo una concentración de 10µg/g de rhEGF, aplicado dos veces al día durante 14 días; en el séptimo día, el examen histológico mostró un aumento en el número de células inmunoreactivas en la capa epidérmica, mayor producción de colágeno y un aumento en la actividad de los miofibroblastos que producen la contracción de la herida.<sup>36</sup> Un gel tópico conteniendo EGF aceleró la curación de úlceras en pies diabéticos en 5 semanas, consiguiendo reducir la estancia hospitalaria.<sup>42,43,44</sup>

El uso de EGF en heridas quirúrgicas mostró una total curación de las heridas tratadas mediante estimulación del receptor EGFR, mientras en las que no se había estimulado la curación fue únicamente del 40%; en éstas no tratadas con EGF, la curación resultó en un aumento en el edema, mayor escara y de mayor duración y una mayor distancia entre los bordes de la herida.<sup>24</sup> En pacientes tratados con rhEGF tras intervención de tiroidectomía, la cicatriz quirúrgica resultante a las dos y cuatro semanas de tratamiento mostraba mayor flexibilidad y menor espesor en el grupo de intervención con rhEGF que en el grupo control.<sup>45</sup>

El tratamiento con factores de crecimiento se considera que es un método efectivo para promover la curación de las heridas e inhibir la formación de cicatrices.<sup>46</sup>

### ***Quemaduras***

En animales de experimentación con heridas por quemadura de profundidad media, la administración tópica de rhEGF aceleró en dos días la cicatrización, resultando un tejido cicatricial con superior concentración de hidroxiprolina y menor ratio entre fibras de colágeno I y III, produciendo un mayor estímulo del tejido de granulación y acelerando la replicación de DNA celular. Este aumento en la velocidad de curación con la administración tópica de rhEGF, no fue dependiente de la precocidad o la administración retardada del factor. Con la adición suplementaria de heparina, se aumentó la eficacia del rhEGF sobre la granulación y la curación, con una reducción adicional de 2 días la curación.<sup>47</sup>

En heridas de segundo grado por quemadura de agua a 94°C en animales de experimentación la administración de un gel de citosán conteniendo EGF a concentración del

2% se obtuvo una curación *in vitro* del 97.3% en 24 horas; *in vivo*, el grupo tratado con EGF obtuvo una mayor proliferación de tejido de reparación, con evidencias significativas.<sup>48</sup> Otro estudio utilizando tres diferentes polímeros de citosán, dextran-sulfato y un tercero de polivinilpirrolidona K30 sin EGF y con EGF, mostró un aumento en la curación de las heridas en éste último conteniendo EGF, evidenciando un efecto beneficioso de la adición de EGF sobre la curación de las heridas resultando en una cicatriz de menor tamaño.<sup>49</sup>

Se ha evaluado el EGF conjugado con una protamina recombinante humana de bajo peso molecular (*recombinant low-molecular-weight protamine conjugated epidermal growth factor*, rLMWP-EGF) para la curación de heridas por quemadura inducida con láser en animales de laboratorio. El rLMWP-EGF se obtuvo modificando la molécula del EGF con la combinación del prótido y la secuencia terminal del EGF, y mostró una mayor eficacia que el EGF aislado, mostrando mayor velocidad de curación, disminución de la escara y de la cicatriz resultante. El rLMWP-EGF mostró mayor capacidad de penetración tisular en tejidos lesionados *in vitro* que el EGF solo, sin efectos tóxicos, secundarios ni colaterales,<sup>50</sup> evidenciando buena capacidad de penetración a través de la piel intacta alrededor de la herida, donde facilitó la proliferación de células epiteliales reformando la epidermis íntegra perilesional formándose piel con menor apariencia y textura de cicatriz.<sup>50</sup>

Se ha recomendado el uso de apósitos conteniendo EGF asociado a sulfadiacina argéntica como tratamiento de algunas quemaduras.<sup>51</sup> Una revisión y metanálisis sobre las evidencias disponibles en el uso de factores de crecimiento para el tratamiento de quemaduras incluyó trece estudios con un total de 1.924 participantes, concluyendo que el uso tópico de estos factores contribuye a la reducción en el tiempo de curación y que concretamente los factores EGF y FGF tenían asimismo efecto beneficioso sobre la pigmentación, flexibilidad, altura y vascularización sin producir efectos adversos. Por ello, concluye que el uso de factores de crecimiento puede ser un añadido efectivo al tratamiento de las quemaduras.<sup>52</sup>

De igual modo, tras la cicatrización de heridas por quemadura el uso de geles basados en silicona es la primera opción terapéutica, por el efecto oclusivo e hidratante de los productos con siliconas. Las cicatrices por quemadura, por su complejidad, comúnmente requieren un abordaje personalizado y la combinación de diferentes alternativas terapéuticas.<sup>53</sup>

### ***Cicatrices y queloides***

En la curación de las heridas es fundamental la interacción entre epitelio y estroma: en el lecho de la herida la señalización mediada por el factor TGF- $\beta$  se ha implicado con la reepitelización, infiltrado inflamatorio y deposición y remodelado de matriz extracelular. En la formación de la cicatriz intervienen primariamente las isoformas  $\beta_1$  y  $\beta_2$  del TGF- $\beta$ , mientras su antagonista natural ( $\beta_3$ ) podría inhibir la formación de la cicatriz. Las citoquinas, especialmente la forma 2<sub>b</sub> del interferón  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) también pueden reducir la formación de la cicatriz disminuyendo la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y fibronectina a través de una reducción del RNA mensajero (RNAm).<sup>12</sup>

A diferencia de los mamíferos adultos, la lesión cutánea en embriones evoluciona con menor infiltrado inflamatorio y de menor diferenciación, produciendo la curación sin la aparición de cicatriz (*restitutio ad integrum*), pudiéndose atribuir a diferencias en el perfil de los factores de crecimiento del embrión respecto del adulto: en el embrión aparecen menores niveles de TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$  y PDGF, mientras aparece un nivel mucho mayor de TGF- $\beta_3$ .<sup>54</sup> En animales de experimentación adultos, al modificar estos perfiles se consigue la curación de las heridas sin cicatriz, como si se tratara de un individuo en etapa embrionaria.<sup>55</sup>

Las cicatrices hipertróficas y los queloides producen molestias importantes para el paciente y plantean retos importantes para el clínico, dado su difícil manejo. Estas cicatrices son resultado de una sobreproducción de fibroblastos y un depósito excesivo de fibras colágenas en cuya génesis se relacionan diversos factores de crecimiento,<sup>56</sup> resultando en una matriz extracelular de composición anormal en colágeno I y II, fibronectina, laminina, periostina y tenascina.<sup>57</sup> En el transcurso de los años, se han analizado diversas aproximaciones a la prevención y al tratamiento de las cicatrices hipertróficas y queloides, con resultados irregulares.<sup>58,59</sup> En las estrategias de prevención de cicatrices hipertróficas y queloides más recientes, una de las posibilidades que mayores beneficios parecen aportar es el uso de excipientes con silicona (en gel o en lámina), en pautas de al menos dos veces al día a partir de las dos semanas después de la completa curación de la herida<sup>58</sup> y durante al menos dos o tres meses,<sup>60</sup> en adultos<sup>61</sup> o incluso en niños tras quemaduras, como prevención o tratamiento no-quirúrgico de las cicatrices hipertróficas y queloides.<sup>62</sup> Según la última actualización en las recomendaciones internacionales para el manejo de la cicatrización,<sup>63</sup> el

uso de productos basados en siliconas se concibe como un tratamiento bien establecido en el manejo y prevención de las cicatrices hipertróficas y de amplia utilización en la práctica clínica aunque la calidad de la evidencia científica sea mejorable según las revisiones Cochrane;<sup>64</sup> 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 animales de experimentación, el rhEGF aplicado directamente curó sus heridas de segundo grado más rápidamente, la cicatriz era menos evidente, de una anchura de la cicatriz un 30% menor y un área cicatricial inferior en un 26% de superficie. En el grupo tratado con rhEGF, la acción del factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta_1$ ) fue superior, sugiriendo que el rhEGF reduce las cicatrices a partir de la supresión de la reacción inflamatoria, modificando la expresión del TGF- $\beta_1$  y mediando en la formación de colágeno.<sup>65</sup>

Se sugiere 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; la aplicación de bFGF con fines terapéuticos muestra resultados que pueden iniciar una vía de tratamiento de las cicatrices hipertróficas.<sup>66</sup>

El EGF podría ser útil para el manejo de las cicatrices queloideas, especialmente para evitar su aparición más que como tratamiento de queloides ya instaurados, aunque las evidencias son preliminares.

La terapia de primera línea para los queloides de menor importancia es el uso de geles o láminas de silicona, posiblemente con inyecciones mensuales de corticosteroides y crioterapia. El uso de geles de silicona se ha mostrado tan efectivo como el gel con tretinoína para la prevención de cicatrices anómalas tras la cirugía.<sup>67</sup> Igualmente, tras la extirpación quirúrgica del queloide el uso de geles con silicona es la primera elección para la prevención de recurrencias,<sup>53</sup> posiblemente con la asociación de 5-Fluorouracilo al gel de silicona,<sup>68</sup> u otros compuestos como Bleomicina o MitomicinaC.<sup>69</sup>

### **FORMAS DE PRESCRIPCIÓN DEL rhEGF: FORMULACIÓN MAGISTRAL**

El EGF, en galénicas y dosis adecuadas, ha mostrado estabilidad y efectividad clínica sin efectos secundarios ni colaterales de importancia en patologías de piel y mucosas, en prevención primaria y como tratamiento, con indicaciones en diversas especialidades (dermatología, cirugía, oftalmología, digestología, otorrinolaringología, medicina estética, regenerativa, etc.) en diversos países.<sup>12,70,46,71</sup>

La escasa estabilidad del EGF en medios aptos para su almacenaje y comercialización más allá de un mes hizo considerar que no era viable para su utilización comercial en grandes lotes, ya que el tiempo transcurrido entre la fabricación y el usuario final era excesivo para conservar la fracción activa del EGF. Por lo tanto, la formulación magistral se muestra como el método idóneo para su disponibilidad clínica: permite almacenar durante largo tiempo el rhEGF en las condiciones previas a su constitución en la farmacia formuladora u hospitalaria, y constituir con seguridad y efectividad “a demanda” los compuestos finales justo antes de su uso “por encargo”, garantizando la estabilidad de la molécula en la fórmula constituida durante un mes en las condiciones de conservación indicadas.

La aplicación efectiva del rhEGF ha empleado cremas tópicas,<sup>72,73</sup> apósitos con rhEGF asociado a diversos principios activos (derivados de la vitamina C, arginina, ácido hialurónico, colágeno),<sup>74,75</sup> micropartículas (6.44±2.45 µm) de ácido poli-lacto-co-glicólico y seroalbúmina como transportadoras,<sup>76</sup> péptido carabina (*chaperon*) TD1 para facilitar el paso transdérmico por vía tópica, además del rLMWP-EGF<sup>77</sup> o un péptido combinado TD1-EGF de idéntica actividad biológica que el EGF y mayor capacidad de penetración transdérmica.

Se dispone de presentaciones aptas, estables y versátiles de rhEGF para la formulación magistral en ampollas individuales de 1ml. con concentraciones de 1mcg./ml. (Epifactor®), apropiadas para utilizar una ampolla para constituir 30g. de crema, emulsión (concentración final de EGF: 0.33mcg./10g., o 1mcg./30g.) u otras galénicas (loción, apósito, colirio, spray, etc.). La versatilidad de la formulación magistral permite personalizar tratamientos, individualizar dosis y combinar principios activos según las necesidades.<sup>12</sup>

Está demostrada la estabilidad durante un mes del rhEGF Epifactor® en preparación *cremagel* (Fitalite™),<sup>78</sup> con posible indicación para heridas (traumáticas o quirúrgicas), úlceras cutáneas o envejecimiento cutáneo. También se ha comprobado la estabilidad de la

presentación del rhEGF Epifactor® en *emulsión* (Versatile™),<sup>79</sup> cicatrices o queloides serían posibles indicaciones.<sup>12</sup>

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, quemaduras y prevención de las cicatrices hipertróficas desde hace más de veinte años;<sup>80</sup> 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 Estándar para la prevención de la aparición de cicatrices anómalas (incluyendo heridas quirúrgicas)<sup>81</sup> y para el tratamiento de las cicatrices en general.<sup>82</sup> Se recomienda el uso de la forma en gel de silicona<sup>80</sup> (dos veces al día), especialmente en áreas cutáneas con gran movilidad en que las láminas de silicona no serían útiles por su menor deformabilidad.<sup>58,83,84</sup> En heridas, tanto de bajo riesgo como de alto riesgo para la prevención de cicatrices hipertróficas, la medida primera opción terapéutica es el uso de productos basados en siliconas, preferiblemente en gel, tras la completa epitelización. En algunos casos severos se puede asociar la inyección de corticosteroides locales.<sup>53</sup> En casos en que se ha realizado una exéresis de la cicatriz hipertrófica o queloide, también se recomienda el uso de geles basados en siliconas para la prevención de aparición de recurrencias. La citada actualización más reciente de las recomendaciones internacionales para el manejo de la cicatrización<sup>83</sup> recomienda el uso de las siliconas en gel al mejorar las limitaciones inherentes a las láminas de silicona, haciendo estos geles adecuados para su uso incluso en zonas como la cara y el cuello; el uso de siliconas se muestra de superior efectividad que el *extractum cepae* (extracto de cebolla), ampliamente utilizado en la clínica. La base silicónica Nourisil™<sup>85</sup> ha mostrado estabilidad para su uso con factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (rhEGF).

En la Tabla 1 se describe una fórmula magistral básica de rhEGF con siliconas como excipiente ejemplo. Dada la versatilidad de la formulación magistral para la elaboración de fórmulas con otras concentraciones o con la adición de otros principios activos, también se citan otros ingredientes que se pueden incorporar, según las necesidades de cada paciente.

## **CONCLUSIONES**

El Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano bio idéntico (rhEGF) ha sido probado con éxito en el tratamiento de heridas, quemaduras y cicatrices de humanos y en animales de experimentación, evidenciando eficacia pudiendo ser incluido como tratamiento adyuvante o entre los tratamientos emergentes en guías de práctica clínica para el manejo de las úlceras vasculares en humanos.

No se han observado efectos secundarios o colaterales de importancia por el uso de productos con rhEGF ni en humanos ni en animales de experimentación, evidenciando una óptima tolerabilidad y seguridad con su uso continuado durante meses, definiendo diversas galénicas y compuestos de administración tópica que se han mostrado efectivos.

El rhEGF está disponible en concentraciones y pureza útiles para su uso terapéutico y se conocen galénicas estables en el tiempo a través de la formulación magistral, otorgando ventajas adicionales de estabilidad, efectividad y seguridad, permitiendo la individualización de cada tratamiento con la combinación de diversos principios activos al rhEGF. Se pueden considerar los compuestos con rhEGF a través de la formulación magistral para el manejo de las heridas (traumáticas o quirúrgicas), quemaduras, cicatrices, cicatrices hipertróficas y queloides; el excipiente que confiere mayor efectividad al uso de rhEGF probablemente sea una base silicónica anhidra, al aunar la eficacia del factor con la probada efectividad del gel de silicona en la cicatrización.



### ***AGRADECIMIENTOS***

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

### ***FINANCIACIÓN***

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

### ***CONFLICTO DE INTERESES***

El Dr. Jordi Esquirol Causa 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.

La Dra. Elisabeth Herrero es asesora 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.

**TABLAS**

<b>Factor de Crecimiento Epidérmico</b> <b>(<i>Epidermal Growth Factor, EGF</i>)</b> <b><u>FORMULACIÓN MAGISTRAL</u></b>		
<b><u>FÓRMULA</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epifactor® 1 ml (EGF)</li> </ul>	– EGF
<b><u>BASE</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nourisil™ c.s.p. 30g (Base silicónica)</li> </ul>	– Base silicónica
<p><b><u>Combinación</u> de otros compuestos, según necesidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocoferol acetato (vit. E) 0,5 – 20%</li> <li>• Aceite de rosa mosqueta 2 – 4%</li> <li>• Aloe vera 0,5 – 10%</li> <li>• Carboximetilcelulosa 1%</li> <li>• Exto. centella asiática 1%</li> <li>• Antibióticos</li> </ul>		

**Tabla 1:** Posibles formulaciones magistrales de compuestos conteniendo EGF.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Rangarajan V, Dreher F. Topical Growth Factors for Skin Rejuvenation. En: Textbook of Aging Skin 2ªed. Farage MA, Miller KW, Maibach HI, eds. Springer, Berlin 2010.
- <sup>2</sup> Komarcević A. The modern approach to wound treatment. *Med Pregl.* 2000 Jul-Aug;53(7-8):363-8.
- <sup>3</sup> 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 Suppl1: 64-71.
- <sup>4</sup> Connolly S. Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management. ACI Statewide Burn Injury Service. Agency for Clinical Innovation. Chatswood, NSW, 2011. Disponible en: [http://www.aci.health.nsw.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/250020/Burn\\_Patient\\_Management\\_-\\_Clinical\\_Practice\\_Guidelines.pdf](http://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0009/250020/Burn_Patient_Management_-_Clinical_Practice_Guidelines.pdf) [Consultado en 12/01/15].
- <sup>5</sup> Connolly S. Clinical Practice Guidelines: Summary of Evidence. ACI Statewide Burn Injury Service. Agency for Clinical Innovation. Chatswood, NSW, 2014. Disponible en: [http://www.aci.health.nsw.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0016/250009/Clinical\\_Practice\\_Guidelines\\_Summary\\_of\\_Evidence\\_ACI\\_Statewide\\_Burn\\_Injury\\_Service.pdf](http://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0016/250009/Clinical_Practice_Guidelines_Summary_of_Evidence_ACI_Statewide_Burn_Injury_Service.pdf) [Consultado el 12/01/15].
- <sup>6</sup> Gallant-Behm CL, Mustoe TA. Occlusion regulates epidermal cytokine production and inhibits scar formation. *Wound Repair Regen.* 2010 Mar-Apr;18(2):235-44.
- <sup>7</sup> González Chavero D, Soldevila Fontelles A. Tractament de les cremades en l'atenció ambulatoria. CedimCat. Generalitat de Catalunya. 2011. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/cedimcat/documents\\_divulgatiu\\_del\\_cedimcat/tractament\\_de\\_les\\_cremades\\_en\\_l\\_atencio\\_ambulatoria](http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/cedimcat/documents_divulgatiu_del_cedimcat/tractament_de_les_cremades_en_l_atencio_ambulatoria) [consultado en 05/01/2015].
- <sup>8</sup> Luo LF, Shi Y, Zhou Q, Xu SZ, Lei TC. Insufficient expression of the melanocortin-1 receptor by human dermal fibroblasts contributes to excess collagen synthesis in keloid scars. *Exp Dermatol.* 2013;22(11):764-6.
- <sup>9</sup> Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician.* 2009 Aug 1;80(3):253-60.
- <sup>10</sup> Rahmani N, Hashemi SA, Ehteshami S. Vitamin E and its clinical challenges in cosmetic and reconstructive medicine with focus on scars; a review. *J Pak Med Assoc.* 2013 Mar;63(3):380-2.
- <sup>11</sup> Zampieri N, Zuin V, Burro R, Ottolenghi A, Camoglio FS. A prospective study in children: Pre- and post-surgery use of vitamin E in surgical incisions. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Sep;63(9):1474-8.
- <sup>12</sup> Esquirol Causa J, Herrero Vila E. [Epidermal growth factor, innovation and safety.]. *Med Clin (Barc).* 2014 Nov 26. pii: S0025-7753(14)00735-0. doi:10.1016/j.medcli.2014.09.012. [Epub ahead of print] Review. Spanish.
- <sup>13</sup> Tran TD, Le PT, Pham PV. Diabetic foot ulcer treatment by activated platelet rich plasma: a clinical study. *Biomedical Research and Therapy* 2014, 1(2):37-42
- <sup>14</sup> 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 Mar;40(2):292-4.

- 
- <sup>15</sup> Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004;59(2 Suppl):21–6.
- <sup>16</sup> 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(12):1903-11.
- <sup>17</sup> Chiu TW. *Stone's Plastic Surgery Facts and Figures*, 3<sup>a</sup> ed. Cambridge Univ Press, New York, 2011.
- <sup>18</sup> Cotran RS, Kumar V, Fausto N, Robbins SL, Abbas AK. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2005.
- <sup>19</sup> 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. 333-345.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> Venturi S, Venturi M. Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. *Nutr Health*. 2009;20(2):119–34.
- <sup>22</sup> Desai TJ, Cardoso WV. Growth factors in lung development and disease: friends or foe? *Respir Res*. 2002;3:2.
- <sup>23</sup> Blumenberg M. Profiling and metaanalysis of epidermal keratinocytes responses to epidermal growth factor. *BMC Genomics*. 2013;14:85.
- <sup>24</sup> Repertinger SK, Campagnaro E, Fuhrman J, El-Abaseri T, Yuspa SH, Hansen LA. EGFR enhances early healing after cutaneous incisional wounding. *J Invest Dermatol*. 2004 Nov;123(5):982-9.
- <sup>25</sup> 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(5):1147-52.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> 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(7):3355-64.
- <sup>28</sup> You DH, Nam MJ. Effects of human epidermal growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells on fibroblast migration and proliferation. *Cell Prolif*. 2013;46(4):408-15.
- <sup>29</sup> Roy M, King TW. Epidermal growth factor regulates NIKS keratinocyte proliferation through Notch signaling. *J Surg Res*. 2013;185(1):6-11.
- <sup>30</sup> Okugawa Y, Hirai Y. Extracellular epimorphin modulates epidermal differentiation signals mediated by epidermal growth factor receptor. *J Dermatol Sci*. 2013;69(3):236-42.
- <sup>31</sup> 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(2):81-6.

- 
- <sup>32</sup> 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(199):199ra111.
- <sup>33</sup> Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology*. 2009;77(6):400-10.
- <sup>34</sup> Alonso Castellanos S, Soto Céliz M, Alonso Galarreta J, del Riego Valledor A, Miján de la Torre A. Efectores metabólicos y nutricionales Asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutr Hosp*. 2014;29(2):259-68.
- <sup>35</sup> Kimmel HM, Ronin AL. An Evidence-Based Algorithm for Treating Venous Leg Ulcers Utilizing the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Wounds*. 2013;25(9):242-250.
- <sup>36</sup> 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(2): 105-9.
- <sup>37</sup> 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(4): 489-94.
- <sup>38</sup> 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. [Epub ahead of print]
- <sup>39</sup> 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.
- <sup>40</sup> Seok Gil E, Panilaitis B, Bellas E, Kaplan DL. Functionalized Silk Biomaterials for Wound Healing. *Adv Healthc Mater*. 2013 January ; 2(1): 206–217.
- <sup>41</sup> Tanaka A, Nagate T, Matsuda H. Acceleration of Wound Healing by Gelatin Film Dressings with Epidermal Growth Factor. *J Vet Med Sci*. 2005;67(9):909-913.
- <sup>42</sup> 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(6): 1856-61.
- <sup>43</sup> Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Georgiadis GS. Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2012; 24(1): 37-44.
- <sup>44</sup> Singla S, Singla S, Kumar A, Singla M. Role of epidermal growth factor in healing of diabetic foot ulcers. *Indian J Surg*. 2012; 74(6): 451-5.
- <sup>45</sup> 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 Apr 8. [Epub ahead of print]
- <sup>46</sup> Okabe K, Hayashi R, Aramaki-Hattori N, Sakamoto Y, Kishi K. Wound Treatment Using Growth Factors. *Modern Plastic Surgery*, 2013, 3, 108-112.
- <sup>47</sup> 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; 19(5): 289-92.

- 
- <sup>48</sup> Alemdaroğlu C, Değim Z, Celebi N, Zor F, Oztürk S, Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns*. 2006 May;32(3):319-27.
- <sup>49</sup> Khanbanha N, Atyabi F, Taheri A, Talaie F, Mahbod M, Dinarvand R. Healing efficacy of an EGF impregnated triple gel based wound dressing: in vitro and in vivo studies. *Biomed Res Int*. 2014;2014:493732.
- <sup>50</sup> 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(11): 4109-20.
- <sup>51</sup> Sarabahi S, Tivari VK. *Clinical Atlas of Burn Management*. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd. New Delhi, India. 2011. p.74.
- <sup>52</sup> Zhang Y, Wang T, He J, Dong J. Growth factor therapy in patients with partial-thickness burns: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2014 Jul 8. [Epub ahead of print]
- <sup>53</sup> Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, Murcia C; International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014 Aug;40(8):825-31.
- <sup>54</sup> Martinez-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; 176(1): 98-107.
- <sup>55</sup> Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004; 359(1445): 839-50.
- <sup>56</sup> Tiede S, Ernst N, Bayat A, Paus R, Tronnier V, Zechel C. Basic fibroblast growth factor: a potential new therapeutic tool for the treatment of hypertrophic and keloid scars. *Ann Anat*. 2009 Jan;191(1):33-44.
- <sup>57</sup> Kim SH, Jung SH, Chung H, Jo DI, Kim CK, Park SH. Annexin A2 participates in human skin keloid formation by inhibiting fibroblast proliferation. *Arch Dermatol Res*. 2014 May;306(4):347-57.
- <sup>58</sup> Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Mol Med*. 2011; 17(1-2):113-125.
- <sup>59</sup> Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2013;6:103-114.
- <sup>60</sup> Berman B, Perez OA, Konda S, Kohut BE, Viera MH, Delgado S, Zell D, Li Q. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg*. 2007 Nov;33(11):1291-302; discussion 1302-3.
- <sup>61</sup> Medhi B, Sewal RK, Kaman L, Kadhe G, Mane A. Efficacy and safety of an advanced formula silicone gel for prevention of post-operative scars. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013 Dec;3(2):157-67.
- <sup>62</sup> Argirova M, Hadjiski O, Victorova A. Non-operative treatment of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *Ann Burns Fire Disasters*. 2006 Jun 30;19(2):80-7.

- 
- <sup>63</sup> 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 Aug;40(8):817-24.
- <sup>64</sup> O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 12;9:CD003826.
- <sup>65</sup> Kim YS, Lew DH, Tark KC, Rah DK, Hong JP. Effect of recombinant human epidermal growth factor against cutaneous scar formation in murine full-thickness wound healing. *J Korean Med Sci*. 2010 Apr;25(4):589-96.
- <sup>66</sup> 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.
- <sup>67</sup> Kwon SY, Park SD, Park K. Comparative effect of topical silicone gel and topical tretinoin cream for the prevention of hypertrophic scar and keloid formation and the improvement of scars. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Aug;28(8):1025-33.
- <sup>68</sup> Hatamipour E, Mehrabi S, Hatamipour M, Ghafarian Shirazi HR. Effects of combined intralesional 5-Fluorouracil and topical silicone in prevention of keloids: a double blind randomized clinical trial study. *Acta Med Iran*. 2011;49(3):127-30.
- <sup>69</sup> Sidle DM, Kim H. Keloids: prevention and management. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011 Aug;19(3):505-15.
- <sup>70</sup> 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.
- <sup>71</sup> He J, Bazan HE. Epidermal growth factor synergism with TGF-beta1 via PI-3 kinase activity in corneal keratocyte differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):2936-45.
- <sup>72</sup> 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.
- <sup>73</sup> 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(5):613-20.
- <sup>74</sup> 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(4):489-94.
- <sup>75</sup> 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;17(1):81-7.
- <sup>76</sup> Mirdailami O, Khoshayand MR, Soleimani M, Dinarvand R, Atyabi F. Release optimization of epidermal growth factor from PLGA microparticles. *Pharm Dev Technol*. 2014;19(5):539-47.
- <sup>77</sup> 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(11):4109-20.
- <sup>78</sup> Disponible en: <https://es.fagron.com/es/novedades/fitalitetm>. [Consultado el 20/08/2015].

- 
- <sup>79</sup> Disponible en: <https://es.fagron.com/es/novedades/versatiletm>. [Consultado el 20/08/2015].
- <sup>80</sup> Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 Jan;32(1):82-92.
- <sup>81</sup> 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 Jul;27(7):641-4.
- <sup>82</sup> Meaume S, Le Pillouer-Prost A, Richert B, Roseeuw D, Vadoud J. Management of scars: updated practical guidelines and use of silicones. *Eur J Dermatol* 2014; 24(4): 435-43.
- <sup>83</sup> Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, Bassetto F, Ziegler UE, Meaume S, Téot L. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Aug;67(8):1017-25.
- <sup>84</sup> Meaume S, Le Pillouer-Prost A, Richert B, Roseeuw D, Vadoud J. Management of scars: updated practical guidelines and use of silicones. *Eur J Dermatol*. 2014 Jul-Aug;24(4):435-43.
- <sup>85</sup> Disponible en: <https://www.fagron.com/en/product-innovations/nourisilm>. [Consultado el 20/08/2015].