

## **Manejo de las úlceras de origen vascular: revisión y papel del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF).**



**Actualización**  
**Revisión de la literatura científica**  
**Agosto 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



Manejo de las úlceras de origen vascular: revisión y papel del Factor de Crecimiento  
Epidérmico (EGF).

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

\* Hospital Quirón 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 .....	7
PALABRAS CLAVE.....	7
ABSTRACT .....	8
KEYWORDS .....	8
INTRODUCCIÓN .....	9
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF), ESTRUCTURA Y BIOQUÍMICA .....	10
ÚLCERAS VASCULARES: TIPOS.....	12
Úlceras venosas .....	12
Úlceras arteriales.....	13
Úlceras mixtas.....	13
Úlceras linfáticas.....	13
Úlceras neuropáticas .....	14
Úlceras en el pie diabético .....	14
DIAGNÓSTICO DE LAS ÚLCERAS VASCULARES .....	14
Factores pronósticos de las úlceras vasculares .....	16
TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS VASCULARES .....	16
Generalidades.....	17
Antibioticoterapia.....	17
Tratamiento sistémico .....	18
Tratamiento tópico.....	18
Tratamiento etiológico .....	21
Criterios de derivación al especialista y al hospital.....	23
Prevención de recidivas.....	24
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE HUMANO (rhEGF): EVIDENCIAS DE USO EN ÚLCERAS VASCULARES.....	24
FORMAS DE PRESCRIPCIÓN DEL rhEGF: FORMULACIÓN MAGISTRAL.....	26
Utilización de apósitos según la fase de evolución de la úlcera e indicación de rhEGF.....	27
CONCLUSIONES .....	29
TABLAS.....	31

BIBLIOGRAFÍA ..... 40

**RESUMEN**

Las úlceras vasculares de origen venoso, arterial, neuropático o mixto (como las úlceras del pie diabético) son de difícil manejo y tratamiento. Se presenta una revisión de evidencia sobre el manejo de las úlceras vasculares y las opciones de uso del Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano bio idéntico (rhEGF) como terapia.

El rhEGF ha sido probado con éxito en úlceras vasculares de humanos y en animales de experimentación, evidenciando eficacia sin mostrar efectos indeseables de importancia y evidenciando una óptima tolerabilidad y seguridad con su uso continuado durante meses, por lo que consta como tratamiento adyuvante o entre los tratamientos emergentes en diversas guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de las úlceras vasculares en humanos.

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 úlceras vasculares.

**PALABRAS CLAVE**

Factor de Crecimiento Epidérmico; Úlcera de la Pierna; Úlcera Cutánea; Úlcera varicosa; Úlcera del Pie; Pie Diabético; Apósitos biológicos.

**ABSTRACT**

Venous, arterial, neuropathic or mixed (such as diabetic foot ulcers) vascular ulcers are difficult to manage. A review of evidence on the management of vascular ulcers and use options bioidentical human recombinant Factor Epidermal Growth (rhEGF) as therapy is presented.

The rhEGF has been successfully tested in vascular ulcers in humans and experimental animals, showing efficacy without remarkable adverse effects, and with optimal tolerability and safety in its continuous use for months; so, rhEGF has been included as an adjuvant therapy or emerging treatment among evidence based clinical practice guidelines for the management of vascular ulcers in humans.

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 indicated for handling vascular ulcers.

**KEYWORDS**

Epidermal growth factor/EGF; Leg Ulcer; Skin Ulcer; Varicose Ulcer; Foot Ulcer; Diabetic Foot; Biological dressings.



## **INTRODUCCIÓN**

Las úlceras de origen vascular en las extremidades inferiores son una de las patologías vasculares de mayor dificultad de manejo por su tendencia a la cronificación, la alta frecuencia de dolor crónico, la necesidad de realización de curas regulares durante largo tiempo y la frecuente aparición de complicaciones, causando importantes repercusiones sanitarias, psicológicas, sociales y económicas, tanto para los pacientes como para el sistema sanitario; a menudo comprenden un grupo de patologías que obligan a largos períodos de baja laboral y frecuentemente son tenidas como socialmente estigmatizantes o vergonzantes por los pacientes. Se calcula que alrededor de un 1% - 2% de la población sufrirán de esta patología en algún momento de su vida, siendo su incidencia mayor al aumentar la edad;<sup>1,2,3</sup> se ha evaluado el coste de cada paciente en alrededor de unos 9.569 € al año en Alemania, costando sólo en el Reino Unido entre 300 y 600 millones de libras anuales, o más de 2.000 millones de dólares al año en los Estados Unidos.<sup>1,3</sup>

Los métodos de manejo y curación de las úlceras vasculares carecían a menudo de suficiente evidencia científica y hasta hace poco tiempo habían sido poco estandarizados.<sup>4</sup> En los últimos años han aparecido guías de práctica clínica enfocadas a objetivar y estandarizar el manejo de estas patologías, atendiendo a su origen, sintomatología y estadiaje.

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 úlceras de origen vascular, siendo incluido como tratamiento coadyuvante en algunas de ellas. Todas las disciplinas de la investigación translacional deben colaborar con la evidencia experimental para la aplicación clínica de los conocimientos adquiridos e integrar sus conclusiones experimentales con el conocimiento y reinterpretar el saber preexistente.<sup>5</sup> Con este enfoque traslacional de la biomedicina todas las investigaciones prevén ya desde su planificación inicial la aplicabilidad clínica concreta de las conclusiones de la investigación (*"from bench to bed"*: del laboratorio a la cabecera del enfermo); para ello se requiere una total colaboración entre los investigadores "de laboratorio" y clínicos y la creación de equipos multidisciplinares y redes de investigación con finalidades clínicas directas.

Las técnicas de recombinación genética con *Escherichia Coli* u otros gérmenes han permitido disponer de EGF Epidérmico recombinante humano bioidéntico (EGG 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. Con la aparición del rhEGF bio idéntico probablemente se permitirá obviar la necesidad de obtener EGF natural a partir de la sangre centrifugada del propio paciente para ser usada para la curación de la úlcera diabética (u otras patologías), ya que da como resultado una solución de “Plasma Rico en Plaquetas” (*Platelet Rich Plasma, PRP*) de composición imprecisa, que contiene numerosas citocinas, entre ellas EGF (llamado EGF Autólogo)<sup>6,7</sup>.

Se presenta esta revisión sobre las guías clínicas de las úlceras vasculares y las posibilidades de aplicación del EGF como coadyuvante al tratamiento de estas patologías.

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

El EGF promueve el crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia celulares<sup>8</sup> a través de su unión con su receptor específico de membrana (*Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR*).<sup>9</sup> El EGF se encuentra presente de manera natural en plaquetas, macrófagos y fluidos como orina, saliva, leche y plasma;<sup>10</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>11</sup> fundamentales para la afinidad con el receptor.

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>12</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>13</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>14</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>5</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>15</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>16</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>17</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>18,19</sup> aunque los procesos responsables aún no son completamente conocidos.<sup>20</sup> Asimismo, se han sugerido estrategias con el uso de EGF para la medicina regenerativa cutánea y de los folículos pilosos.<sup>21</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>14</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>22</sup> la disregulación

del receptor se considera independiente de los niveles de EGF o de la unión EGF-EGFR,<sup>23</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>24</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.

### **ÚLCERAS VASCULARES: TIPOS**

La úlcera vascular es una lesión con pérdida de sustancia producida por alteraciones en la circulación sanguínea de las extremidades inferiores; su evolución suele ser crónica, y su manejo terapéutico difícil. La lesión resultante puede afectar únicamente a las capas más superficiales de la piel o llegar a alterar planos más profundos, afectando incluso a los tejidos muscular y óseo.

Atendiendo a su etiología, las úlceras vasculares se pueden clasificar (Tabla 1) en arteriales, venosas o mixtas (arteriovenosas), linfáticas o neuropáticas; un tipo especial es el pie diabético que suele presentar asociadas una neuropatía por afectación microvascular y una afectación arterial macrovascular. Otros tipos menos frecuentes de úlceras vasculares son las producidas por angiodisplasias, las iatrogénicas o las producidas por agentes físicos o químicos como la congelación o la perniosis.

#### **Úlceras venosas**

Las úlceras venosas se definen como una solución de continuidad que afecta la epidermis y la dermis de la pierna (por debajo de la rodilla) que persiste durante cuatro semanas o más, y por lo general suelen curar en un tiempo medio de 24 semanas (en un 15% no llegan a curar nunca).<sup>25</sup>

Las úlceras venosas suelen ser producidas por alteraciones del correcto retorno venoso producido debido a una incompetencia del sistema valvular venoso de las extremidades inferiores, con o sin obstrucción al flujo venoso sanguíneo. Las úlceras varicosas suelen aparecer sobre el trayecto de una vena varicosa, afectando generalmente venas superficiales y perforantes; en el caso de las úlceras postflebíticas, su aparición suele afectar a las zonas afectadas previamente por una flebitis o tromboflebitis, dándose incluso decenios después de la flebitis inicial. Su etiología incluye procesos inflamatorios que producen una activación leucocitaria, daño endotelial, agregación plaquetar y edema intracelular.<sup>2</sup>

### **Úlceras arteriales**

Las úlceras de origen arterial generalmente son producidas por isquemia crónica arterial periférica subcutánea por arteriosclerosis obliterante (úlceras arterioscleróticas) y suelen afectar a personas de edad avanzada.

La úlcera hipertensiva o angiodermatitis necrótica (úlceras de Martorell) es un tipo especial de úlcera arterial muy dolorosa, de mala evolución y que suele afectar a pacientes con hipertensión diastólica mal controlada. La úlcera arterial que se presenta en la Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) afecta a grandes fumadores y se produce por trombosis de vasos capilares arteriales, presentando implicación venosa y linfática concomitante. Las úlceras arteriales generalmente se presentan en zonas de vascularización comprometida y zonas expuestas a los traumatismos, como zona tibial anterior y tercio ínfero-exterior de la pierna y dedos de los pies.<sup>2</sup>

### **Úlceras mixtas**

Suelen presentar componentes de úlcera arterial y úlcera venosa a la vez; en un 20% de las úlceras de origen venoso se detecta un componente arterial asociado.<sup>25</sup>

### **Úlceras linfáticas**

La úlcera linfedematosa se puede producir por edema agudo o por un edema crónico organizado en las extremidades inferiores. Tanto en el caso agudo como en el edema crónico, la úlcera suele presentar un exudado de líquido claro que puede ser de cantidad muy considerable.

### **Úlceras neuropáticas**

Aparecen en casos de neuropatía periférica, especialmente en neuropatía diabética, generalmente asociadas a patología arterial y/o venosa. Suelen aparecer sobre los puntos de presión o en la cara plantar del pie; a menudo son indoloras por deterioro en la sensibilidad cutánea por la neuropatía, y pueden llegar a afectar planos más profundos, hasta el hueso.<sup>26</sup>

### **Úlceras en el pie diabético**

El pie del paciente diabético siempre es considerado un pie de alto riesgo; en casos de mala evolución, las lesiones pueden evolucionar negativamente hacia infección, la gangrena y la necesidad de amputación. En el pie diabético se puede presentar la úlcera neuropática (por neuropatía), la úlcera isquémica (o vasculopática) o una úlcera neuroisquémica (mixta con afectación arterial y neuropática) (Tabla 2).

La evaluación de la gravedad de la úlcera diabética se suele medir a través de la escala de Wagner, que analiza la profundidad de la lesión, la presencia de infección y de necrosis (Tabla 2), categorizando desde las menos graves (Grado 0) a las más complicadas (Grado V) que comúnmente precisan de intervención quirúrgica con amputaciones (hasta el 84% de las amputaciones tienen lugar en pacientes diabéticos con úlceras vasculares, con una supervivencia menor al 50% a los 5 años).<sup>27</sup>

### **DIAGNÓSTICO DE LAS ÚLCERAS VASCULARES**

Las patologías subyacentes más relacionadas con la aparición de úlceras vasculares son la diabetes y la hipertensión arterial. Para el diagnóstico etiológico de las úlceras vasculares puede ser suficiente una correcta anamnesis clínica, analizando los antecedentes personales (patológicos, familiares, laborales, farmacológicos y de factores de riesgo) y una correcta anamnesis de la enfermedad actual (inicio de la úlcera, localización, evolución, síntomas, abordajes terapéuticos pasados, etc.). La exploración física general del paciente debe orientarse en busca de otros signos cutáneos o de manifestaciones de enfermedades concomitantes otorgará más elementos diagnósticos y la inspección de las extremidades afectadas en decúbito supino y en bipedestación<sup>2</sup> aportarán información valiosa para el diagnóstico y el pronóstico: temperatura y aspecto de la piel, venas dilatadas, edema, pigmentaciones, presencia de exudados, tiempo de relleno venoso y presencia de pulsos

periféricos palpables (aunque la presencia de pulso pedio no excluye la etiología arterial, evidencia nivel IIa, grado de recomendación B).<sup>1,2,28</sup>

Las úlceras venosas predominan en mujeres mayores de 65 años, con factores hereditarios de insuficiencia venosa crónica, que profesionalmente permanecen de pie durante largos períodos (personal de enfermería, hostelería, comercio, tareas domésticas, etc.) o que permanecen sentadas durante largas horas (personal administrativo, conductores profesionales, etc.); especialmente aquellas personas con antecedentes de flebitis postparto, trombosis venosa profunda, cirugía abdominal, traumatismos o fracturas de extremidad inferior, etc. También se consideran factores de riesgo la historia previa de diabetes, de esclerosis de varices (si se ha realizado de modo inadecuado), la existencia de shunts arteriovenosos, el aumento crónico de la presión abdominal (estreñimiento crónico, obesidad, neoplasias, etc.), la insuficiencia cardíaca congestiva o el sedentarismo.

Las úlceras arteriales se diagnostican con más frecuencia en hombres mayores de 50 años, especialmente en fumadores y en diabéticos y/o diagnosticados de hipertensión arterial o dislipemias.

Para el diagnóstico diferencial (Tabla 3) puede ser útil atender a la localización de la lesión: generalmente las lesiones en el maléolo interno obedecen a patología venosa; en la zona pretibial externa (especialmente en el tercio inferior de la pierna), zonas acras y dedos a patología arterial, y sobre puntos de presión a patología neuropática (con o sin componente arterial macroangiopático). Los signos y síntomas que presente el paciente serán también de ayuda al diagnóstico: en general, los síntomas de quemazón, picor, dermatitis y pesadez suelen corresponder a etiología venosa, mientras que el dolor importante, la piel fría, la atrofia de la extremidad y la pérdida del vello suelen obedecer a etiología arterial. Las parestesias y disminución de la sensibilidad suelen tener un origen neuropático. Sin embargo, la alta frecuencia de úlceras mixtas hará que comúnmente se presenten signos y síntomas de diversas etiologías en un mismo paciente.<sup>1</sup>

Como exploración instrumental, el índice tobillo-brazo es una exploración simple y que otorga gran información sobre la etiología de la lesión y debería ser medurado a todos los pacientes con úlceras vasculares, especialmente en pacientes diabéticos (grado de recomendación A): valores superiores a 0.9 orientan hacia una etiología venosa o

neuropática, mientras índices menores a 0.9 orientan hacia una etiología arterial isquémica (por debajo de 0.5 se considera isquemia severa).<sup>1,29</sup> La oximetría transcutánea no se recomienda como exploración rutinaria, pero puede ayudar al diagnóstico de la úlcera.<sup>29</sup>

La analítica sanguínea no es imprescindible, pero puede ser útil para evaluar factores de riesgo cardiovascular y conocer el estado general del paciente (grado de recomendación C); el cultivo del exudado puede ser útil en casos de sospecha de infección (grado de recomendación B) y el estudio Doppler o Eco-Doppler de la vascularización de la extremidad, de mayor valor que el índice tobillo-brazo (pero de menor disponibilidad en servicios no especializados),<sup>28</sup> otorgará datos útiles para el diagnóstico diferencial y será preceptivo en caso de indicación de tratamiento mediante vendaje compresivo (evidencia nivel IIb, grado de recomendación B).<sup>1,29</sup>

### **Factores pronósticos de las úlceras vasculares**

Por definición, las úlceras son lesiones cutáneas cuya tendencia es a la cronificación (al contrario que las heridas agudas, cuya tendencia es hacia la curación). Se han definido como factores que pueden aumentar la tendencia a la cronificación o a la no curación (Tabla 4) un tamaño de úlcera superior a los 10cm o la duración de la lesión mayor a 12 meses,<sup>2</sup> la historia previa de diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, padecer un cáncer no dermatológico o inmunosupresión, o presentar neuropatía periférica, arteriopatía periférica, estasis venoso o requerir antibioterapia sistémica. En los resultados de laboratorio, aumentan el riesgo de cronificación de la úlcera la anemia, la leucocitosis, la hipoalbuminemia y el mal control glucémico.<sup>30</sup>

### **TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS VASCULARES**

El manejo de las úlceras vasculares suele ser complicado y precisar semanas o meses de tratamiento, incluyendo técnicas generales de control de la enfermedad de base, control de la infección y tratamientos médicos sistémicos y tópicos, con la participación en ocasiones de técnicas quirúrgicas para la limpieza y desbridamiento de la úlcera (Tabla 5), o incluso para la amputación, llegado el caso. En todos los casos se deberá hacer una valoración geriátrica integral del paciente, incluyendo el análisis de las necesidades sociales y



sociosanitarias del paciente y de la posible pérdida de independencia funcional temporal o permanente debido a la úlcera vascular, su etiología y sus posibles secuelas.<sup>31</sup>

### **Generalidades**

En el tratamiento general de las úlceras vasculares es de gran importancia el control de las patologías asociadas (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, etc.) y de los factores de riesgo tratables que el paciente presente, especialmente el control metabólico (grado de recomendación A) y evitar la malnutrición (grado de recomendación C).<sup>1</sup>

En algunos casos de úlceras que no presentan la evolución esperada o que presentan características atípicas puede ser necesaria la realización de una biopsia<sup>29</sup> para descartar la existencia de una neoplasia o metástasis neoplásica.

### **Antibioticoterapia**

Cuando las úlceras vasculares presentan infección generalmente es por estreptococos o estafilococos, siendo mucho menos frecuentes otros gérmenes gram negativos como enterobacterias, anaerobios o incluso parásitos (miasis).

La colonización bacteriana de la úlcera no implica la presencia infección que obligue a la administración de tratamiento (incluso se ha propuesto que cierto grado de colonización bacteriana de la úlcera puede estimular la curación, a través de una cierta activación de los mecanismos inflamatorios), por lo que el uso de antibióticos sistémicos ante la mera colonización sin signos de infección no está indicado en muchos casos (evidencia nivel IIID, grado de recomendación B).<sup>1,28</sup> Los antibióticos por vía sistémica deben usarse en caso de aumento del dolor en la zona con eritema perilesional, linfangitis, crecimiento de la úlcera o sintomatología general con fiebre no atribuible a otra circunstancia patológica (grado de recomendación C).<sup>1,2</sup> En ocasiones, y por causa del mal control de las enfermedades de base (especialmente en casos de diabetes con neuropatía diabética) las manifestaciones locales y generales de infección pueden estar disminuidas. No se dispone de evidencias suficientes sobre la efectividad de los antibióticos tópicos, y su uso no se recomienda de manera generalizada (evidencia nivel IIID, grado de recomendación B).<sup>1,28</sup>

En caso de estar indicados, los antibióticos más útiles serán aquellos que presenten buena distribución cutánea y que sean activos contra cocos gram positivos. Para infecciones leves (generalmente monomicrobianas, que no ponen en peligro la extremidad y en úlceras

superficiales con celulitis perilesional menor a 2 centímetros) los antibióticos de primera elección serían la cloxacilina, cefalosporinas de primera generación o amoxicilina más ácido clavulánico, siendo de segunda elección el ciprofloxacino. En el caso de infecciones más graves (a menudo polimicrobianas, que comporten riesgo para la integridad de la extremidad, en úlceras con afectación de tejidos profundos o con celulitis extensas) la recomendación será la derivación hospitalaria para su desbridamiento quirúrgico y administración de antibióticos endovenosos.

### **Tratamiento sistémico**

Sumado al tratamiento y control de los factores predisponentes y del control de la enfermedad de base, a menudo se han utilizado abordajes farmacológicos sistémicos específicos con el fin de aumentar la tasa y la velocidad de curación de las lesiones implicadas. Muchos de estos tratamientos sistémicos no presentan evidencias científicas suficientes para ser utilizados de manera generalizada.

Para las úlceras de origen venoso a menudo se ha utilizado la administración de fármacos considerados venotónicos (rutósidos, flavonoides, etc.), sin que su uso haya mostrado suficiente evidencia de utilidad (grado de recomendación C).<sup>32</sup> Sí se dispone de evidencia científica sobre la efectividad de la pentoxifilina o de la aspirina a 300mg/d. por vía oral para las úlceras venosas que no responden al tratamiento compresivo o si éste no es bien tolerado (grado de recomendación A).<sup>1,2</sup> Se consideran tratamientos emergentes de las úlceras de origen venoso los tratamientos con factores de crecimiento y prostaglandinas intravenosas.<sup>32</sup> De modo análogo, para las úlceras de origen arterial se han utilizado fármacos como tratamiento de la arteriopatía periférica, también con niveles bajos de evidencia (grado de recomendación C).<sup>1,2</sup>

### **Tratamiento tópico**

Junto al tratamiento y control de las enfermedades de base y los factores predisponentes, el tratamiento principal de las úlceras vasculares se realiza a través de los cuidados o curas tópicos. Es de gran importancia el control evolutivo de la evolución de la úlcera, con la descripción detallada de su localización precisa y la medición de su tamaño de manera seriada (grado de recomendación C) y del aspecto de los bordes y del lecho de la úlcera.<sup>29</sup>

Como primera actuación principal cabe citar la limpieza de la herida, que debe realizarse con suero salino fisiológico a temperatura corporal (nivel C de evidencia)<sup>1</sup> o simplemente con agua del grifo,<sup>29</sup> sin ejercer fricción alguna sobre el lecho de la úlcera.<sup>33</sup> Los antisépticos no han mostrado ninguna efectividad adicional en la prevención de infecciones y pueden ocasionar daños al tejido de granulación por su citotoxicidad. Tras la limpieza, sólo es necesario realizar un cuidadoso secado de la zona perilesional para evitar lesionar las zonas de transición (grado de recomendación C).

Durante todo el período de curación de la úlcera el tejido perilesional debe permanecer bien limpio y correctamente hidratado, eliminando cuando aparezcan los restos de exudados, costras y detritus de tejido lesionado. Es importante la protección de la piel contra el posible exceso de humedad con productos de barrera, como cremas con óxido de zinc (pasta de Lassar). En caso de aparición de enrojecimiento, dermatitis no infecciosa, dolor o eccema está indicada la administración de cremas con corticosteroides en el tejido perilesional a corto plazo (grado de recomendación C).<sup>1</sup>

El tejido necrótico en la úlcera puede promover la aparición de infección e impedir la curación, por lo que se recomienda su desbridamiento (evidencia nivel IIIA para úlceras venosas y nivel I para arteriales, grado de recomendación C). Se puede utilizar cualquier método de desbridamiento (quirúrgico, enzimático, autolítico u osmótico), siempre realizado por parte de profesionales con experiencia.<sup>28,29</sup> En casos de necesidad de rapidez en la desaparición de los esfacelos se recomienda el *desbridamiento quirúrgico* con o sin anestesia local<sup>29</sup> o con analgesia por vía general; en casos de hemorragia en el lecho de la úlcera durante o después de desbridamiento quirúrgico se deben utilizar apósitos secos durante 24 horas, y en algunos casos es necesario cauterizar el vaso sangrante (en úlceras venosas a menudo el vendaje compresivo y la elevación de la extremidad son efectivos). El *desbridamiento enzimático* se realiza a través de la administración tópica de enzimas hidrolíticos del tejido necrótico (estreptoquinasa, colagenasa, tripsina, quimotripsina, fibrinolisisina, etc.), generalmente cada 24 horas, y no debe utilizarse conjuntamente con povidona yodada, nitrofurazona o productos que contengan plata (sulfadiacina argéntica, etc.) ya que podrían inactivar los enzimas (grado de recomendación A); la posible irritación del tejido sano perilesional por parte de los enzimas puede ser minimizada con la

administración de compuestos con óxido de zinc (grado de recomendación C). El *desbridamiento autolítico* consiste en la aplicación de apósitos húmedos hidrocoloidales, poliuretanos o hidrogeles (también los de estructura amorfa o colagenasa, grado de recomendación C) que mantienen un ambiente húmedo que facilita que los propios enzimas endógenos de la herida eliminen el tejido necrótico; se trata de un método cómodo y seguro, aunque más lento. El *desbridamiento osmótico* únicamente debe ser usado en casos de necrosis con escara y se realiza provocando la rotura de la escara con la aplicación de un gel con alta concentración de sal, al 20%; debe aplicarse crema de óxido de zinc en el tejido sano perilesional como protección.<sup>1</sup>

En cuanto a los compuestos específicos de tratamiento tópico, sólo se han evidenciado pequeñas ventajas de rapidez de las curas en ambiente húmedo sobre la tradicional cura mediante apósitos de gasa. Sí parece conveniente la evitación de la sequedad en la úlcera para mantener la velocidad de epitelización y evitar la pérdida de tejido (grado de recomendación C); las curas en ambiente húmedo deben realizarse con apósitos no adhesivos<sup>29</sup> que sean protectores de las agresiones externas (ya sean físicas, químicas o bacterianas), que mantengan la humedad de la úlcera y mantengan seco el tejido perilesional; deberían también facilitar la eliminación del tejido necrótico y absorber el exudado, adaptarse a la lesión y ser fáciles de aplicar y retirar, dejando pocos residuos en la lesión. No se recomiendan los compuestos a base de miel<sup>29</sup> o soluciones sobresaturadas de azúcar. Tampoco se recomienda el uso rutinario de apósitos conteniendo plata, antisépticos locales o antibióticos a largo plazo; únicamente se observa una leve ventaja en eficacia en los apósitos con ácido hialurónico, hidrogeles o productos impregnados con plata, aunque la relación coste-efectividad de muchos de ellos no sería suficiente para generalizar su uso.<sup>2,29</sup>

En el mercado existen múltiples tipos de apósitos con distintas composiciones (hidrocoloides, alginatos, hidrogeles, poliuretanos, apósitos de plata o de carbón, etc.), muchos de ellos con asociaciones de principios activos o que permiten su asociación con otros principios activos según las necesidades individuales del paciente.<sup>1</sup> Sobre la úlcera se deben aplicar apósitos con el fin de ayudar a la curación, controlar el exudado, aumentar el confort, asegurar la compresión y prevenir la adhesión del vendaje sobre la úlcera (sobre las

recomendaciones de tipos de apósitos según el estadio de curación de la úlcera ver “Utilización de apósitos según la fase de evolución de la úlcera”).<sup>2</sup>

### **Tratamiento etiológico**

Según el origen etiológico de la úlcera, será necesario aplicar diversos abordajes terapéuticos (Tabla 6). En el caso de las úlceras de origen venoso, la acción más importante (grado de recomendación A) es la realización y mantenimiento de un vendaje compresivo y la elevación de la extremidad para favorecer el retorno venoso y reducir el edema y la extravasación sanguínea, reduciendo la presión intraluminal, aumentando la velocidad del flujo sanguíneo y favoreciendo el drenaje linfático en el espacio intersticial.<sup>34</sup> El vendaje compresivo únicamente está contraindicado en casos de arteriosclerosis periférica asociada a la insuficiencia venosa crónica, insuficiencia cardíaca severa o artritis reumatoide; se debe explorar el estado arterial previamente a la aplicación de vendaje compresivo especialmente en pacientes diabéticos, teniendo especial importancia la determinación del índice tobillo-brazo (y el estudio Doppler). El vendaje se debe aplicar sobre el apósito colocado sobre la úlcera, y debe abarcar siempre desde la raíz de los dedos del pie hasta la zona inferior a la rodilla; se recomienda aplicar una media de algodón (sin látex) entre la piel y la venda para evitar dermatitis de contacto, protegiendo asimismo las prominencias óseas para evitar la aparición de posibles úlceras por presión; puede utilizarse un vendaje común elástico o un vendaje multicapa de compresión alta que consiste en la aplicación de cuatro vendas de diferentes texturas y funciones; aun precisando un aprendizaje específico para su realización, al ser un vendaje de compresión alta (entre 20 y 40 mmHg o más, manteniendo la compresión más alta tolerable por el paciente), consigue mayores resultados en la curación de las úlceras (grado de recomendación A); el vendaje debe ser colocado por profesionales entrenados, y supervisado cada 24-48 horas para detectar posibles complicaciones cutáneas.<sup>2,29,34</sup> El vendaje de Linton se realiza con la colocación de una media de algodón sobre la piel protegida con crema de óxido de zinc, la aplicación de un vendaje de algodón cubriendo las prominencias óseas y una venda elástica adherente como capa superior.<sup>1</sup> En pacientes que no toleran el vendaje compresivo, puede ser de utilidad la administración de un tratamiento mediante presión con bomba intermitente (*Intermittent Pneumatic Compression, IPC*).<sup>2</sup>

En el caso de las úlceras de origen arterial, el vendaje compresivo se encuentra contraindicado (grado de recomendación C) y es necesaria la valoración por parte del especialista en cirugía vascular, por tener probable origen isquémico (grado de recomendación C), ya que siempre será imprescindible el control del dolor (evidencia nivel IIIA) y con gran probabilidad será necesaria la revascularización quirúrgica (evidencia nivel IIA), seguida de un abordaje multidisciplinar (evidencia nivel III).<sup>28</sup> En caso de precisarse desbridamientos se debe actuar de manera muy conservadora, para evitar lesionar tejidos sanos.<sup>1,29</sup> En caso de lesiones consideradas irreversibles cuya intervención de amputación será probablemente imprescindible, se pueden realizar curas secas con povidona yodada con el fin de promover una necrosis seca de los tejidos, evitando la necrosis húmeda por sobreinfección y la gangrena húmeda. Abordajes terapéuticos alternativos sobre la microcirculación como la terapia con células madre o la estimulación de la médula espinal han mostrado resultados esperanzadores, pero aún se consideran preliminares y falta definir exactamente las indicaciones precisas; otros abordajes terapéuticos adicionales pueden ser en algunos casos la compresión neumática intermitente de la extremidad o el tratamiento con oxígeno en medio hiperbárico, en indicaciones precisas.<sup>28</sup>

Para las úlceras de origen mixto el vendaje compresivo puede tener indicación si el índice tobillo-brazo es igual o superior a 0.7, mostrando que no existe una isquemia importante de la extremidad siendo más importante el control del origen venoso de la úlcera. La realización de curas tópicas con presión negativa puede ser una terapia coadyuvante, pero aún faltan evidencias para su uso de modo generalizado. El tratamiento con pentoxifilina no ha mostrado evidencias de curación más rápida en las úlceras de origen arterial (evidencia nivel ID).<sup>28</sup>

En las úlceras del pie diabético es necesario tener en cuenta que en general se trata de úlceras de origen isquémico (arteriales) con un componente neuropático que suele eliminar la sensibilidad dolorosa, por lo que es más importante si cabe la protección de los puntos de presión.<sup>1</sup> Al mismo tiempo, en la úlcera diabética es de fundamental importancia (Tabla 7) el buen control metabólico de la enfermedad de base (grado de recomendación A) y el mantenimiento de un óptimo estado nutritivo y de hidratación del paciente (grado de recomendación C). Se debe tener en cuenta que en pacientes diabéticos, la enfermedad de

base promueve la infección, mientras suele disminuir las manifestaciones clínicas de la misma; aun así, se indicará terapia antimicrobiana sistémica únicamente en caso de posible infección bacteriana con sintomatología local o general (generalmente estreptococos o estafilococos, grado de recomendación B); las evidencias de la efectividad de la administración de antibióticos tópicos son controvertidas (grado de recomendación B).<sup>1</sup>

### **Criterios de derivación al especialista y al hospital**

Los servicios especializados en úlceras son los que óptimamente pueden dar tratamiento a las úlceras vasculares.<sup>29,35</sup> En caso de úlceras venosas el objetivo del tratamiento es conseguir una curación superior al 40% en cuatro semanas de tratamiento (“modelo de las 4 semanas”); los pacientes en los que no se consiga este objetivo podrían ser tributarios de intervenciones más avanzadas, como injertos de piel o cirugía (los tejidos elaborados por bioingeniería difieren de los injertos de piel tradicionales en que no persisten en el tiempo, sino que su utilidad es la de depositar en la úlcera una cascada de factores de crecimiento y citoquinas que estimulan la curación de la úlcera).<sup>2,36</sup>

Serán criterios de derivación al servicio de dermatología: la aparición de dermatitis de contacto alrededor de la úlcera o extensiva a toda la extremidad (especialmente si no responde a la terapia con corticosteroides tópicos), la localización atípica de las lesiones, existencia de artritis reumatoide o vasculitis asociada o cuando haya dudas sobre la posibilidad de la existencia de un proceso neoplásico cutáneo como origen o asociado a la úlcera (carcinoma de células basales, carcinoma escamoso o melanoma),<sup>26</sup> o en general ante cualquier úlcera que no evoluciona de manera positiva.

Los criterios de derivación hospitalaria de las úlceras venosas serán la extensión incontrolada de la úlcera (en extensión y/o profundidad), la celulitis importante (especialmente si se extiende a la otra pierna), la complicación con tromboflebitis superficial o la sospecha de trombosis venosa profunda.<sup>1,3,29</sup>

Para las úlceras arteriales, la derivación a cirugía vascular se realizará en todos los pacientes que presenten un índice tobillo-brazo inferior a 0.8, en pacientes diabéticos con signos de arteriopatía periférica asociada a úlceras y pacientes que presenten síntomas de claudicación intermitente. Se recomienda también derivar al hospital todos aquellos pacientes con úlceras en grado IV de la escala de Wagner (afectación de partes blandas en

profundidad), diabéticos con necrosis distales, o úlceras que provoquen dolor no controlable con la medicación ambulatoria habitual.<sup>1,3</sup>

### **Prevención de recidivas**

Teniendo en cuenta que las patologías que producen las úlceras vasculares suelen ser crónicas, tras la curación de las úlceras será necesaria la aplicación de medidas de prevención de las recidivas a todos los pacientes que hayan presentado una úlcera vascular.

En las úlceras de origen venoso el índice de recidivas está entre el 15% y el 71%,<sup>2</sup> por lo que será de especial importancia la lucha contra el estasis venoso y el sedentarismo: se promoverá la actividad física evitando que los pacientes pasen largos períodos de pie estáticos o sentados (especialmente con las piernas cruzadas), se promoverán los paseos y/o el ejercicio de la musculatura de la parte baja de las piernas (como prevención y como tratamiento)<sup>29</sup> y se recomendará la elevación de los pies en la cama unos 15-30°. Se recomendará por tiempo indefinido el uso de medias o calcetines de compresión tan fuerte como el paciente tolere, durante el día, de la talla adecuada y de compresión descendente de abajo a arriba (grado de recomendación C).<sup>1,29</sup> En los pacientes que han presentado úlceras venosas con reflujo venoso superficial diagnosticado por ultrasonidos puede estar indicada la cirugía venosa superficial para la prevención de recurrencias.<sup>29</sup>

Las medidas preventivas para evitar recidivas de las úlceras arteriales dependerán de las posibilidades de revascularización de la extremidad afectada y del control de los factores de riesgo cardiovascular.

Para evitar la recidiva de úlceras en el pie diabético, se recomendará el correcto control de la enfermedad de base, el tratamiento de posibles deformidades del pie, el uso de calzado correcto y adecuado, evitar el caminar descalzo y en general mantener todos los cuidados preventivos del pie en las personas con alteraciones que pueden disminuir la propiocepción y la sensibilidad de las extremidades inferiores.

### ***FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE HUMANO (rhEGF): EVIDENCIAS DE USO EN ÚLCERAS VASCULARES***

La normal curación de las heridas comprende tres fases sucesivas (inflamación, proliferación y remodelado) e implica la participación de múltiples tipos celulares. Diversos factores de



crecimiento como el EGF intervienen en todos los procesos de la curación de la herida,<sup>37</sup> y su alteración puede modificar el proceso: algunas moléculas exógenas, fármacos y oligoelementos son capaces de aumentar la velocidad de curación, mientras la presencia de infección,<sup>38</sup> corticosteroides, denervación o hemorragia en el lecho de la herida tienen efectos contrarios.<sup>37</sup>

Las heridas agudas (traumáticas, etc.) son capaces de generar factores de crecimiento que idealmente contribuyen a su curación, mientras las heridas crónicas (vasculares, diabéticas, úlceras por presión, etc.) han perdido el equilibrio en sus factores de crecimiento, enlenteciendo o imposibilitando su curación.<sup>39</sup> Se ha detectado un aumento de la concentración de Factor de Crecimiento beta Transformante (TGF- $\beta$ ) en el exudado de las úlceras, relacionándose inversamente su concentración con la velocidad de curación.<sup>40</sup>

La aplicación exógena de factores implicados (EGF o combinaciones de factores) u otras moléculas o tejidos de injerto celular obtenidos por bioingeniería, pueden acelerar la curación.<sup>2,37,41</sup>

Las evidencias del uso del rhEGF sobre la cicatrización de heridas crónicas son ya remarcables y han ofrecido resultados alentadores por lo que algunas guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica han incluido los tratamientos con factores de crecimiento sobre las úlceras vasculares como “tratamientos emergentes”,<sup>32</sup> o como “agentes adyuvantes”, que en teoría pueden ser útiles para el tratamiento de las úlceras,<sup>40,42</sup> máxime teniendo en cuenta que algunas úlceras como las de origen diabético son deficitarias en factores de crecimiento.<sup>39</sup>

Se han publicado múltiples evidencias, tanto en animales de experimentación como sobre pacientes humanos, comprendiendo evidencias como casos clínicos, series de casos, estudios analíticos de intervención y ensayos clínicos con diseño experimental y grupos control; se ha utilizado el EGF con resultados satisfactorios en forma de gel tópico para úlceras vasculares de todos los tipos, especialmente en pie diabético,<sup>43,44,45</sup> en ungüento tópico (10 mcg/g., 2 al día, 14 días),<sup>46</sup> spray conteniendo 0.005% de EGF (Easyef®) más hidrocoloide,<sup>47</sup> como apósitos con capas esponjosas hidratadas (superior con ácido hialurónico de alto peso molecular e inferior idéntica más arginina, vitamina C  $\pm$  EGF),<sup>48</sup> en forma inyectable (previa recomposición del liofilizado) para el tratamiento de las úlceras del

pie diabético en humanos (Heberprot-P®)<sup>27,49,50</sup> y de la úlcera hipertensiva de Martorell<sup>51</sup> o incluso también en spray asociado a eritropoyetina (en este último caso en animales de experimentación con úlceras diabéticas).<sup>52</sup> Se ha analizado el valor predictivo positivo de la respuesta al rhEGF de la úlcera diabética en la aparición de tejido de granulación y el cambio de tamaño en el área de la úlcera.<sup>53</sup>

También hay evidencias del uso de rhEGF sobre heridas “limpias” producidas por objetos cortantes (heridas quirúrgicas, con bordes precisos y próximos, sin detritus ni infección), mostrándose eficaz para la curación de algunas heridas quirúrgicas, evidenciando mayor rapidez de curación, cicatrices de menor grosor y mayor flexibilidad,<sup>54</sup> pudiéndose asociar a Estimulación Nerviosa Transcutánea (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*, TENS).<sup>55</sup> Análogamente, se dispone de evidencias de uso del rhEGF para la curación de aftas orales o de lesiones de la mucosa digestiva (por administración vía endoscópica), para lesiones corneales, etc.

#### **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.).<sup>56</sup>

La escasa estabilidad del EGF en medios aptos para su almacenaje y comercialización más allá de tres meses 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 meses en las condiciones de conservación indicadas.

La aplicación efectiva del rhEGF ha empleado cremas tópicas,<sup>57,58</sup> apósitos con rhEGF asociado a diversos principios activos (derivados de la vitamina C, arginina, ácido hialurónico, colágeno),<sup>48,59</sup> micropartículas ( $6.44 \pm 2.45 \mu\text{m}$ ) de ácido poli-lacto-co-glicólico y seroalbúmina como transportadoras,<sup>60</sup> péptido carabina (*chaperon*) TD1 para facilitar el paso transdérmico por vía tópica, además del rLMWP-EGF<sup>61</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.

Está demostrada la estabilidad durante tres meses del rhEGF Epifactor® en preparación *cremagel* (Fitalite®: [http://fagron.es/catalogue\\_items/2484](http://fagron.es/catalogue_items/2484)), 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®: [http://fagron.es/catalogue\\_items/2486](http://fagron.es/catalogue_items/2486)), cicatrices o queloides serían posibles indicaciones.

En la Tabla 8 se detallan las posibles indicaciones de uso del rhEGF en úlceras vasculares, y en la Tabla 9 se enumeran algunas posibles fórmulas magistrales de rhEGF con sus posibles indicaciones y posologías, aunque la versatilidad de la formulación magistral da opciones para la elaboración de fórmulas con otras concentraciones o con la adición de otros principios activos, según las necesidades concretas de cada paciente de manera individualizada, pudiendo personalizar la fórmula con rhEGF según las necesidades de cada paciente en concreto.

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

Según la fase evolutiva de la úlcera, las guías de práctica clínica indican en qué momentos puede ser más indicado el uso de los diversos tipos de apósitos sobre el lecho de la úlcera (Tabla 8).

En las diversas fases de la evolución de la lesión y como tratamiento coadyuvante, puede ser de utilidad aplicar un compuesto a base de rhEGF con el fin de aumentar la tasa y la velocidad de curación; la fórmula base de rhEGF se puede formular como una crema o cremagel conteniendo 0.033% de rhEGF y un 1% de ácido hialurónico (ver la fórmula propuesta en Tabla 9), a la que se pueden añadir otros principios activos según el criterio facultativo. El rhEGF podría asimismo ser utilizado en combinación con otros medios (hidrocoloide, hidrogel, etc.), o puede ser administrado directamente sobre el lecho de la úlcera, previamente a la administración del apósito, crema o gel elegido (siempre y cuando no contenga enzimas proteolíticos que inactivarían en rhEGF).

Según la evidencia disponible, durante la fase de escarificación de la úlcera, cuando existen escaras secas estarán indicados productos que mantengan la humedad y eliminen los tejidos desvitalizados como hidrogeles o hidrocoloides en placa, pudiéndose combinar con colagenasas o hidrogel con carboximetilcelulosa; en caso de existencia de fibrina y esfacelos, serán de utilidad los productos con carbón activado y plata, hidrogeles y espumas de poliuretano, en combinaciones de hidrofibras con colagenasa e hidrogeles. En esta fase podría ser recomendable el uso del compuesto de rhEGF asociado a geles, para estimular la aparición del tejido de granulación mientras el tejido necrótico se va eliminando.

No estaría indicado el uso de rhEGF cuando se prescriba al mismo tiempo un desbridamiento enzimático, ya que los enzimas (colagenasas, etc.) podrían inactivar el rhEGF al ser una proteína impidiendo su acción. Para esta fase se recomienda la fórmula base (Tabla 9) compuesta de rhEGF y ácido hialurónico más una base de cremagel. Únicamente en casos de infección local estaría indicada la adición de antibióticos específicos a la fórmula base, según el germen responsable.

Cuando ya se observe la existencia de tejido de granulación ya sea con o sin restos de esfacelos en el lecho de la úlcera, las guías más recientes indican la utilidad de todo tipo de apósitos húmedos con colagenasas o hidrogeles para promover la eliminación completa de los restos de esfacelos; cuando se observe un tejido de granulación proliferante sin restos necróticos, la recomendación será evitar el exceso de humedad en el lecho de la úlcera, mediante las espumas de poliuretano, el alginato de calcio o productos con polvo de colágeno.

Tanto si se observa la presencia de esfacelos como si el lecho de la úlcera se presenta uniforme, puede estar indicado el mantenimiento de la humedad con los diversos productos disponibles, pudiéndose aplicar al apósito elegido la fórmula base con rhEGF más ácido hialurónico, añadiendo a la fórmula carboximetilcelulosa para mantener la humedad adecuada, absorbiendo el posible exceso.

En la fase de epitelización final, las guías proponen que serán de utilidad las placas de silicona, hidrocoloides extrafinos, película de poliuretano o polvo de colágeno, estimulando la epitelización; algunas guías recomiendan también el uso de productos de centella asiática como estimulantes de la epitelización.<sup>1</sup> Así, en esta fase puede también aplicarse la fórmula base de rhEGF, en este caso añadiendo si es preceptivo un extracto de centella asiática, como estimulante de la granulación.

### **CONCLUSIONES**

El Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano bioidéntico (rhEGF) ha sido probado con éxito en úlceras vasculares (venosas, arteriales, diabéticas, etc.) de humanos y en animales de experimentación, evidenciando eficacia y siendo 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 úlceras vasculares.

### ***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 ocasional 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 Hospital Quirón 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 Aptima (Terrassa, Barcelona) y en el Hospital Quirón Teknon de Barcelona.

**TABLAS**

<b>Venosas (venolinfáticas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Úlcera varicosa</u>: en el trayecto de una variz (sobre vena superficial o perforante)</li> <li>• <u>Úlcera postflebítica</u>: en zonas con secuelas crónicas de tromboflebitis</li> </ul>
<b>Arteriales (vasculopáticas, isquémicas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Úlcera arteriosclerótica</u>: por isquemia crónica periférica</li> <li>• <u>Úlcera hipertensiva</u> (de Martorell, angiodermitis necrótica): en HTA diastólica mal controlada</li> <li>• <u>Tromboangitis obliterante</u> (enf. de Buerger): trombosis + vasculitis capilar, con implicación venosa y linfática</li> </ul>
<b>Mixtas (arteriovenosas)</b>	Compuestas entre los tipos anteriores
<b>Linfáticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Úlcera linfedematosa</u>: por edema agudo o crónico; frecuente exudación de líquido claro</li> </ul>
<b>Neuropáticas</b>	Con neuropatía periférica (generalmente diabética, indolora, sobre puntos de presión)
Otras: angi displasias, iatrogénicas, agentes físicos/químicos (perniosis, congelación)	

Tabla 1: Principales tipos de úlceras vasculares

<b>Caso especial:</b> <b><u>Pie diabético</u></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Úlcera Neuropática</u>: por afectación neuropática, especialmente en zonas de presión; indolora</li> <li>• <u>Úlcera isquémica (vasculopática)</u>, en casos con enfermedad vascular periférica</li> <li>• <u>Úlcera neuroisquémica</u>: combinación de los dos procesos anteriores</li> </ul>
<b>Evaluación de la úlcera diabética: Escala de Wagner</b>		
<b>Superficial</b>	<b>Grado 0</b>	Sin lesión abierta
	<b>Grado I</b>	Lesión superficial limitada
<b>Profunda no complicada</b>	<b>Grado II</b>	Úlcera profunda afectando tejido subcutáneo, tendones o ligamentos Celulitis < 2 cm.
<b>Profunda complicada</b>	<b>Grado II</b>	Celulitis > 2 cm.
	<b>Grado III</b>	Abscesos profundos, osteomielitis o artritis séptica
	<b>Grado IV</b>	Gangrena limitada a dedos ± metatarsianos
	<b>Grado V</b>	Gangrena extensa, afectación de todo el pie

Tabla 2: Caso especial de úlcera vascular: el pie diabético.



<u>Síntomas / Signos</u>		<u>Venosos</u>	<u>Arteriales</u>	<u>Neuropáticos</u>
<b>Localización preferente</b>		Maléolo. Int.	Pretibial ext. 1/3 distal, Dedos	Puntos presión
<b>Prurito EEII</b>		+	-	-
<b>Pesadez</b>		+	-	-
<b>Dolor</b>	↓ Caminar un poco	+	+	-
	↑ Subir escaleras	-	+	-
	↑ Nocturno (reposo)	-	+	-
	↑ Bipedestación	-	+	-
	↑ Compresión	-	+	-
<b>Hipostesia térmica</b>		-	+	+
<b>Parestesias</b>		-	-	+
<b>Impotencia funcional</b>		-	+	+
<b>Claudicación intermitente</b>		-	+	-
<b>Temperatura cutánea</b>		Normal	Fría	Caliente
<b>Piel brillante y seca</b>		-	+	-
<b>Distrofia ungueal</b>		-	+	+
<b>Extremidad atrófica</b>		-	+	+
<b>Ausencia de vello</b>		-	+	+
<b>Sensibilidad</b>		Normal	Normal	Alterada
<b>Edemas</b>		+	-/+	-
<b>Sudoración</b>		Normal	Normal	Ausencia
<b>Piel</b>	<b>Dermatitis pigment.</b>	+	-	-
	<b>Dermatosclerosis</b>	+	-	-
	<b>Atrofia blanca</b>	+	-	-
	<b>Dermatitis estasis</b>	+	-	-
	<b>Hemorragias espon.</b>	+	-	-
	<b>Eccema contacto</b>	+	+/-	-
<b>Índice Tobillo-Brazo</b>		0,9 – 1,2	<0,9	0,9 – 1,2

Tabla 3: Tabla de ayuda al diagnóstico etiológico de las úlceras vasculares.

Factores de riesgo de cronificación / no curación de la úlcera:	
<b>Antecedentes:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes</li><li>• Insuficiencia renal</li><li>• Neuropatía periférica</li><li>• Arteriopatía periférica</li><li>• Necesidad de antibióticos sistémicos</li><li>• Estasis venoso</li><li>• Insuficiencia Cardíaca Congestiva</li><li>• Cáncer no-dermatológico</li><li>• Inmunosupresión</li></ul>	<b>Laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia (hemoglobina, recuento eritrocitario)</li><li>• Leucocitosis</li><li>• Hipoalbuminemia</li><li>• Mal control glucémico (glucemia, HbA1c)</li></ul>

**Tabla 4: Factores de riesgo de cronificación (>1 año) o necesidad de amputación de las úlceras vasculares.**

Abordaje terapéutico	Grado de recomendación
<p><b>Tratamiento general:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la patología asociada y factores de riesgo</li> <li>• Asegurar óptima nutrición e hidratación</li> <li>• Biopsia si no cura o úlcera atípica</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C</b></p>
<p><b>Tratamiento de la infección bacteriana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se indica antibioterapia sin sospecha de infección</li> <li>• No hay evidencia suficiente de efectividad de antibióticos tópicos</li> <li>• Antibioterapia sistémica si signos de infección locales o generales (cultivo previo): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leves (no comprometen la extremidad, superficiales, celulitis &lt;2cm, sin afectación ósea o articular): generalmente por estreptococos, estafilococos o enterobacterias <ul style="list-style-type: none"> <li>1ª elección: Cloxacilina, Cefalosporinas de 1ª gen, Amoxicilina/Ác.Clavulánico</li> <li>2ª elección: Ciprofloxacino</li> </ul> </li> <li>- Graves (comprometen la extremidad, profundas, afectación de fascias, tendones, huesos y/o articulaciones): polimicrobianas (CGP, BGN, anaer.); Derivación hosp., desbridamiento y atb. endovenoso</li> </ul> </li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>B</b></p>
<p><b>Tratamiento sistémico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venotónicos (flavonoides, rutósidos), sin evidencia de efectividad para el tratamiento de las úlceras</li> <li>• Arteriopatía periférica: sin evidencia de efectividad para el tratamiento de las úlceras</li> <li>• Pentoxifilina: si compresión no efectiva o no tolerada</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;"><b>A</b></p>
<p><b>Tratamiento tópico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limpieza suave de la herida, sin fricción, con suero salino fisiológico a temperatura corporal. No usar antisépticos.</li> <li>• Eliminación de tejidos inertes (desbridamiento)</li> <li>• Mantenimiento de la piel perilesional limpia e hidratada, tratamiento de posibles eccemas perilesionales</li> <li>• Elección de apósito adecuado: mantener la humedad de la herida y sequedad de la piel perilesional, protección ante agresiones externas, absorción del exudado <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipos de apósito: hidrocoloidal, alginato, hidrogel, poliuretano, apósitos de carbón, apósitos de plata, a menudo asociados a otros componentes activos</li> </ul> </li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C</b></p>

**Tabla 5: Principales abordajes terapéuticos generales y grados de recomendación.**

<b>Abordaje terapéutico específico</b>	<b>Grado de recomendación</b>
<p><b>Úlceras venosas/linfáticas:</b> (índice tobillo/brazo: 0,9 – 1,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vendaje compresivo multicapa, apósitos no-adherentes</li> <li>• Elevación de la extremidad, ejercicio físico</li> <li>• Mantenimiento de la humedad, desbridamiento</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C</b></p>
<p><b>Úlceras arteriales:</b> (isquemia severa: índice tobillo/brazo &lt;0,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vendaje compresivo contraindicado</li> <li>• Valoración por cirugía vascular, revascularización</li> <li>• Control del dolor, tratamiento de la isquemia</li> <li>• Si lesión irreversible, cura seca con povidona yodada para evitar necrosis húmeda por sobreinfección; desbridamiento no agresivo</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C</b></p>
<p><b>Úlceras mixtas:</b> (índice tobillo/brazo: 0,5 – 0,9)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vendaje de contención si índice tobillo/brazo <math>\geq 0,7</math> (valores menores, vendaje contraindicado)</li> </ul>	
<p><b>Úlceras neuropáticas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la isquemia, evitar puntos de presión, mantenimiento de la humedad, desbridamiento</li> </ul>	

**Tabla 6: Abordajes terapéuticos específicos de las úlceras vasculares y grados de recomendación.**

<b>Abordaje terapéutico de la úlcera diabética</b>	<b>Grado recomendación</b>
<p><b>Tratamiento general:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buen control metabólico de la enfermedad de base</li> <li>• Asegurar óptima nutrición e hidratación</li> <li>• Si vasculopatía (isquemia), similar a úlceras arteriales</li> <li>• Si neuropatía, valorar descarga de los puntos de presión</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C</b></p>
<p><b>Tratamiento de la infección bacteriana</b> (frecuentes estreptococos y estafilococos)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se indica antibioterapia sin sospecha de infección</li> <li>• No evidencia suficiente sobre antibióticos tópicos</li> <li>• Antibioterapia sistémica si signos de infección locales o generales</li> <li>• Hiperglucemia, neuropatía y vasculopatía favorecen la infección, a menudo con signos clínicos menos aparentes</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>B</b></p>

**Tabla 7: Abordaje específico de la úlcera diabética.**

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

Tabla 8: Tratamiento recomendado según la fase de curación de las úlceras vasculares.

<p align="center"><b>Factor de Crecimiento Epidérmico</b>  <b>(Epidermal Growth Factor, EGF)</b>  <b><u>FORMULACIÓN MAGISTRAL</u></b></p>		
<b><u>FÓRMULA</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epifactor® 1 amp. (EGF)</li> <li>• Ácido Hialurónico 1%</li> <li>• Fitalite® csp 30g.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estimulante de la granulación</li> </ul>
<b><u>BASE</u></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mantenimiento de la humedad</li> <li>– Base (crema / cremagel)</li> </ul>
<b><u>Combinación de otros</u></b>		
<b>compuestos, según necesidad:</b>	<p>Infección por Pseudomonas spp. (exudado azul turquesa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentamicina sulfato 1%</li> </ul> <p>Necesidad de apósito de plata, infección por anaerobios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfadiacina argéntica 1%</li> </ul> <p>Según antibiograma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neomicina 0,35%</li> <li>• Clorhexidina 0,5%</li> <li>• Ácido Fusídico 600mg</li> <li>• Otro antibiótico</li> </ul> <p>Infección fúngica (según antibiograma):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketoconazol 2%</li> </ul>	
	<p>Mantenimiento de la humedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboximetilcelulosa 1%</li> </ul>	
	<p>Estímulo adicional de epitelización:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centella asiática 0,01g.</li> <li>• Aceite de rosa mosqueta</li> </ul>	

**Tabla 9: Posibles formulaciones magistrales de compuestos conteniendo EGF.**

**BIBLIOGRAFÍA**

---

- <sup>1</sup> Capillas Pérez RM, Castillo Muñoz L, Morros Torné C, Portas Freixes J, Vedia Urgell C. maneig de les úlceres vasculares. [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2004. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 10 [URL disponible en: [http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/ulcers\\_vasculares/ulcers\\_vasculares.htm](http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/ulcers_vasculares/ulcers_vasculares.htm)].
- <sup>2</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>3</sup> Andersen CA, Aung BJ, Chandy RM, Doucette M, Garcia A, Garoufalis MG, et al. Improving the Standard of Care for Treating Venous Leg Ulcers within the Veterans Administration. *Wounds* 2012;Suppl1:1-8.
- <sup>4</sup> Karavan M. Evidence-based Chronic Ulcer Care and Lower Limb Outcomes among Pacific Northwest Veterans. Thesis (Master's)--University of Washington, 2013.
- <sup>5</sup> Blumenberg M. Profiling and metaanalysis of epidermal keratinocytes responses to epidermal growth factor. *BMC Genomics*. 2013;14:85.
- <sup>6</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>7</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>8</sup> Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004;59(2 Suppl):21–6.
- <sup>9</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>10</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>11</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>12</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>13</sup> Venturi S, Venturi M. Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. *Nutr Health*. 2009;20(2):119–34.
- <sup>14</sup> Desai TJ, Cardoso WV. Growth factors in lung development and disease: friends or foe? *Respir Res*. 2002;3:2.
- <sup>15</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>16</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>17</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>18</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>19</sup> Roy M, King TW. Epidermal growth factor regulates NIKS keratinocyte proliferation through Notch signaling. *J Surg Res*. 2013;185(1):6-11.



- 
- <sup>20</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>21</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>22</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>23</sup> Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology*. 2009;77(6):400-10.
- <sup>24</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>25</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>26</sup> Tissue Viability Service. Leg Ulcer Prevention and Management. Clinical Practice Guideline. NHS Foundation Trust. London 2011.
- <sup>27</sup> López-Mola E. Heberprot-P®: an idea turned into a product. *Biocología Aplicada* 2012;29:262-265.
- <sup>28</sup> Federman DG, Ladiiznski B, Dardik AD, Kelly M, Shapshak D, Ueno CM, et al. Wound Healing Society 2014 Update on Guidelines for Arterial Ulcers. Wound Healing Society. 2014. Disponible en: <http://woundheal.org/PDFs/WHS/ArterialUlcers.pdf> [04/08/2014].
- <sup>29</sup> Management of Chronic venous leg ulcers, a national clinical guideline SIGN 120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh 2010.
- <sup>30</sup> Amir O, Liu A, Chang AL. Stratification of Highest-Risk Patients with Chronic Skin Ulcers in a Stanford Retrospective Cohort Includes Diabetes, Need for Systemic Antibiotics, and Albumin Levels. *Ulcers* 2012;1:1-7.
- <sup>31</sup> Martel P, Barré S. Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement. Haute Autorité de Santé, Service des recommandations professionnelles, Service évaluation économique et santé publique. Saint-Denis la Plaine Cedex, 2006. Disponible en: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_finales\\_pdf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_finales_pdf.pdf) [04/08/2014]
- <sup>32</sup> Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers. 2011.
- <sup>33</sup> Powell G, Helliard V, Davies L. Leg Ulcer Guidelines, version 4. Bristol Community Health. wound care service. Bristol, 2013. Disponible en: <http://www.briscomhealth.org.uk/our-services/item/download/3416.html> [04/08/2014].
- <sup>34</sup> Principles of compression in venous disease: a practitioner's guide to treatment and prevention of venous leg ulcers. Wounds International, 2013. Disponible en: [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com) [04/08/2014]
- <sup>35</sup> Haynes JS. Guidelines for Assessment of the Patient with Leg Ulceration. Worcestershire Health and Care NHS Trust. Worcester; 2006. Disponible en: <http://www.hacw.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allId=22910> [04/08/2014]
- <sup>36</sup> White-Chu E, Conner-Kerr TA. Overview of guidelines for the prevention and treatment of venous leg ulcers: a US perspective. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:111-117.
- <sup>37</sup> Komarcević A. The modern approach to wound treatment. *Med Pregl*. 2000;53(7-8):363-8.
- <sup>38</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(Suppl.1):64-71.

- 
- <sup>39</sup> Braun L, Kim PJ, Margolis D, Peters EJ, Lavery LA. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers: an Update. Disponible en: <http://woundheal.org/PDFs/WHS/DiabeticFootUlcer.pdf> [04/08/2014].
- <sup>40</sup> Tang JC, Marston WA, Kirsner RS. Wound Healing Society (WHS) venous ulcer treatment guidelines: What's new in five years? *Wound Rep Reg.* 2012;20:619–637.
- <sup>41</sup> Kirsner R, Slade H. The venous ulcer pipeline: a novel approach to refractory venous ulcers. *Wounds International.* 2012; 3(4):8-9
- <sup>42</sup> Robson MC, Cooper DM, Aslam R, Gould LJ, Harding KG, Margolis DJ. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006 Nov-Dec;14(6):649-62
- <sup>43</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>44</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>45</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>46</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>47</sup> Tuyet HL<sup>1</sup>, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, Thi Bich DN, Do Dinh T, Le Tan D. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *Int Wound J.* 2009 Apr;6(2):159-66.
- <sup>48</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>49</sup> López-Saura P, Berlanga-Acosta J, Fernández-Monteguín JI, Valenzuela-Silva C, González-Díaz O, Savigne W. Intralesional Human Recombinant Epidermal Growth Factor for the treatment of Advanced Diabetic Foot Ulcer: From Proof of Concept to Confirmation of the Efficacy and Safety of the Procedure. En: Dinh T Editor. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations.* InTech Rijeka. 2011. p. 217-38. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/global-perspective-on-diabetic-foot-ulcerations>
- <sup>50</sup> Fernández-Monteguín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J.* 2009 Dec;6(6):432-43.
- <sup>51</sup> Hernández-Cañete C, Betancourt BY. Management of a hypertensive ulcer with an epidermal growth factor-based formulation. *J Wound Care.* 2008 Sep;17(9):380-2.
- <sup>52</sup> Hong JP, Park SW. The combined effect of recombinant human epidermal growth factor and erythropoietin on full-thickness wound healing in diabetic rat model. *International Wound Journal* 2012;373-378.
- <sup>53</sup> Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, García-Iglesias E, González-Díaz O, Del Río-Martín A, Yera Alos IB, et al. Granulation response and partial wound closure predict healing in clinical trials on advanced diabetes foot ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor. *Diabetes Care.* 2013 Feb;36(2):210-5.
- <sup>54</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;(0):1-6.
- <sup>55</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>56</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>57</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>58</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>59</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>60</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>61</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.