

Factor de crecimiento epidérmico: aplicación clínica en dermatología

Epidermal growth factor: Uses in clinical dermatology

Ana María Gama Méndez¹, Ramiro Gómez Villa², José Contreras Ruiz³

¹ Residente de primer año, Medicina Interna, Hospital Ángeles Mocel, México, DF

² Coordinador, Clínica de Heridas, Centro Especializado en Enfermedades de la Piel, Tula de Allende, Hidalgo, México

³ Jefe, Clínica Interdisciplinaria de Cuidado de Heridas y Estomas, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

RESUMEN

Las funciones biológicas y propiedades farmacológicas del factor de crecimiento epidérmico han sido tema de numerosas investigaciones y publicaciones científicas, sobre todo en cuanto a su uso como inductor de la cicatrización de heridas crónicas.

Se realizó una revisión sistemática de una extensa base de datos en línea para identificar la literatura relevante al campo de la dermatología.

PALABRAS CLAVE: Factor de crecimiento epidérmico, enfermedades de la piel, úlceras de piel, pie diabético, cicatrización.

ABSTRACT

The biological functions and pharmacological properties of epidermal growth factor have been the subject of intensive research and numerous scientific publications, especially regarding its role in scar formation.

This is the report on a systematic review of an extensive online database to identify literature relevant to the field of dermatology.

KEYWORDS: Epidermal growth factor, skin diseases, skin ulcerations, diabetic foot, scarring.

Introducción

En años recientes se han realizado investigaciones en torno del factor de crecimiento epidérmico y sus aplicaciones en la práctica clínica. Esta revisión aborda su estructura molecular, función celular, bases farmacológicas, su papel en la cicatrización de heridas crónicas—especialmente, en úlceras de pie diabético—y otras aplicaciones terapéuticas propuestas en la literatura.

Antecedentes

Stanley Cohen observó que un extracto de glándula salival de ratón promovía el crecimiento de células neurales, provocando además la apertura prematura de los párpados y dentición temprana en los ratones recién nacidos.¹

Más tarde, aisló e identificó la proteína responsable del crecimiento de células nerviosas (el factor de crecimiento neural)² la cual, sin embargo, no era capaz de precipitar los efectos del extracto de glándula salival. Por ello, Cohen examinó cortes histológicos de los párpados de ratones que habían recibido el extracto de glándula sa-

lival y notó que había un importante aumento en la cantidad de células epidérmicas.³ Con ese hallazgo, dedujo que dicho extracto contenía otras sustancias que promovían los efectos observados.

Por fin, en 1962, consiguió aislar la molécula responsable y una vez demostrada su naturaleza proteica,⁴ recibió el nombre de "factor de crecimiento epidérmico", por su efecto de hiperplasia en los queratinocitos.³

Bases moleculares, farmacológicas y mecanismo de acción

EGF es un polipéptido de la familia de Factores de Crecimiento; contiene 53 aminoácidos y su peso molecular es de 6000 KDa. Es producido por la mayoría de los epitelios y en diversas células de las glándulas duodenales y salivales, células renales, queratinocitos, monocitos, macrófagos, fibroblastos y plaquetas, y está presente en las secreciones mamarias y el sudor.⁵

El dominio esencial para su actividad biológica es rico en cisteína y para ejercer su función, se une al re-

CORRESPONDENCIA

Ana María Gama Méndez ■ anagama1@gmail.com

Gobernador V. Gelati 34-B (Interior 2B), Col. San Miguel Chapultepec, Del. Miguel Hidalgo, 11850 México, DF.

Teléfono: (55) 5965 7004

ceptor (rEGF) formando un complejo que la célula internaliza.

El rEGF es una proteína transmembranal de la cual se han encontrado, por lo menos, cuatro variantes. Es saturable y tiene actividad de cinasa de tirosina. En un ambiente de inflamación prolongada, como el de las heridas crónicas, el gen del rEGF sufre una regulación a la baja (*down-regulation*).

En la piel, dicho receptor es más abundante en la capa basal de la epidermis y disminuye de manera progresiva hacia los estratos espinoso y córneo. Así mismo, su distribución predice la actividad de crecimiento en las lesiones epidérmicas.⁶

Son múltiples las funciones bioquímicas y morfológicas que resultan de la cascada de señalización molecular que desencadena este factor (Cuadros 1-4).

Es importante destacar que EGF, por sí solo, no induce malignidad. No obstante, se recomienda excluir pacientes con lesiones premalignas o malignas cuando se emplee terapéuticamente.^{7,8,9}

EGF en úlceras de pie diabético (UPD)

Los estudios más numerosos sobre las aplicaciones clínicas de EGF han analizado su uso en la cicatrización de úlceras en pacientes con diabetes mellitus.

Dos de las alteraciones escritas son la ubicación citoplásmica del mismo la cual impide su función y la inactivación que sufre secundario a la presencia de metaloproteasas y productos de la glucosilación no enzimática.¹¹

Estas características junto con las ya conocidas anormalidades isquémicas, neurológicas, anatómicas, metabólicas e inmunológicas derivadas de la hiperglucemia, coloca a la población diabética en el grupo con mayor riesgo de complicaciones en miembros inferiores, úlceras con afección de tejidos profundos y retraso en la cicatrización.

EGF se ha utilizado en el tratamiento del pie diabético por vía tópica e intralesional.

Administración tópica

El EGF se ha usado en el tratamiento de úlceras grado II y III (de la clasificación de Wagner) en crema (concentración: 0.02% a 0.04%)¹² o gel (150 mg/g).¹³ Ambas presentaciones aceleraron el proceso de cicatrización (9 vs. 13 semanas del grupo control). Otros autores utilizaron una formulación de spray (0.005%).^{14,15} El efecto adverso más común fue irritación local.^{16,17,18,19}

Administración intralesional

En 2006, se realizó un estudio aleatorio con 41 pacientes que recibieron 75 µg (grupo I: 23 pacientes) o 25 µg

Cuadro 1.

NIVEL MOLECULAR ⁵ AUMENTO EN	
Transporte de K ⁺	
Activación de glucólisis	
Producción de óxido nítrico	
Síntesis de ácido hialurónico	
Síntesis de RNA y DNA	
Fibronectina	
Reorganización de microfilamentos	
Fosforilización de proteínas citoesqueléticas	
Prostaglandinas	

Cuadro 2.

NIVEL CELULAR: ACCIÓN SOBRE QUERATINOCITOS ^{5,6}	
Activación por medio de queratinas k6 y k16 (marcadores de queratinocitos activos)	Proliferación y migración
Intercambio de señales con integrinas	Adhesión celular
Activación cadherina Rac	
Regulación positiva de péptidos antimicrobianos secretados por receptores Toll-like	Perpetuación de inmunidad innata
Aumento en puentes disulfuro	
Aumento en la producción de escamas	

Cuadro 3.

EFECTO EN CITO-PROTECTOR ⁵	
Estimula la diferenciación celular	
Síntesis de tejido vascular endotelial	
Estimulación de regeneración de nervios periféricos	

Cuadro 4.

NIVEL CELULAR: ACCIÓN SOBRE FIBROBLASTOS ⁵	
Multiplicación	Aumento de fuerza tensil

(grupo II: 18 pacientes) de EGF en aplicación intralesional, 3 veces por semana, durante un periodo de 5-8 semanas y cuidados de herida habituales. Al cabo de 5-8 semanas de tratamiento, se observó que el tejido de granulación cubría más de 98% de la herida en 83% de los pacientes del grupo I y 61% del grupo II. No fue necesario recurrir a la amputación en 65% y 66.7% de los grupos, respectivamente.²⁰

En 2009, Fernández-Montequín *et al.* realizaron un estudio piloto aplicando 75 µg de EGF, tres veces por semana, en 20 pacientes con úlceras de pie diabético de más de 4 semanas de evolución y heridas con tamaño promedio de 16.3 cm². Luego de 23 días, se logró granulación completa en todos los pacientes, con cierre total en 85% de la población al cabo de 44 días.

Aunque ambos estudios informaron resultados favorables, ninguno contó con grupo de control placebo.¹⁷

También en 2009, Fernández-Montequín *et al.* implementaron un ensayo clínico para evaluar la infiltración intralesional de EGF en úlceras grado 3 o 4 de la clasificación de Wagner. El protocolo incluyó 149 pacientes que recibieron cuidado estándar de las heridas y placebo o EGF (75 o 25 µg), 3 veces por semana, durante un total de 8 semanas. La principal variable de respuesta fue cobertura con tejido de granulación en 50% o más de la úlcera, en un periodo de 2 semanas de aplicación. Concluido dicho lapso, si se encontraba que algún paciente no mostraba mejoría, la condición de doble-ciego se rompía y se reubicaba al paciente en el siguiente nivel. El objetivo principal se cumplió a las 2 semanas en 19/48 (39%) pacientes del grupo control *vs.* 34/48 (70%) del grupo de 25 µg y 44/53 (83%) del grupo de 75 µg. El cierre completo de las heridas, después de un año de seguimiento, fue 52% para el grupo placebo, 52% para el de 25 µg de EGF y 75% para los que recibieron 75 µg de EGF. El inconveniente de esta investigación es que, debido al diseño del estudio, la condición de doble-ciego no se conservó hasta el final del tratamiento.¹⁶

A pesar de que los efectos pueden ser dependientes de la dosis, no hubo estudios diseñados, específicamente, para determinar la dosis óptima del EGF.¹¹

Otras aplicaciones en piel

El campo clínico de EGF no se encuentra limitado al pie diabético. También se ha utilizado en pacientes con úlceras hipertensivas y venosas, quemaduras de segundo grado, mucositis oral, pénfigo, pioderma gangrenoso y síndrome de Stevens-Johnson.

EGF en mucositis oral por tratamiento oncológico

La mucositis oral, consecuencia del tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, es un efecto adverso que a menudo limita la dosis máxima y la continuidad terapéutica. A la fecha, sólo se dispone de un tratamiento sintomático para este trastorno, pero ningún radio-protector efectivo.

Radiation Therapy Oncology Group llevó a cabo un estudio en pacientes con mucositis oral grave (grado 3 y 4) la administración de EGF tópico en spray, a dosis de 25 µg, directamente sobre la mucosa oral, aumentó la reepitelización y permitió continuar con la radioterapia.²¹ Además de mostrar la efectividad del EGF en el tratamiento de la mucositis, el grupo destacó que no hubo progresión neoplásica con la administración.²¹

EGF en la prevención de lesión intestinal por isquemia-reperusión

Aunque no se ha probado en humanos, los modelos murinos han demostrado que EGF protege contra el daño de la mucosa intestinal inducido por la radioterapia y disminuye la lesión por isquemia-reperusión intestinal.^{22,23} Este hallazgo abre la puerta al estudio de EGF en pacientes con radiodermatitis.

EGF en Pioderma Gangrenoso (PG)

El uso sistémico de esteroides en PG localizado y sistémico es, actualmente, la primera línea de tratamiento, pese a la variabilidad de respuesta y la severidad de los efectos adversos. En casos refractarios se ha utilizado micofenolato de mofetilo, dapsona, tacrolimus, talidomida, ciclosporina e infliximab, con los potenciales efectos adversos de esas sustancias.

En 2007, Kim Tae *et al.* informaron de una paciente de 38 años de edad con antecedentes de colitis ulcerativa de 15 años de evolución (en remisión) que había desarrollado una lesión compatible con PG. Se indicó tratamiento con hidrocortisona (300 mg/día) seguido de prednisona oral y azatiopirina (100 mg/día), así como EGF (0.005%) vía tópica sobre la lesión. Transcurridas pocas semanas, fue posible discontinuar por completo el tratamiento con esteroides, lográndose la cicatrización completa en 5 meses. Debido a la baja incidencia de PG, son escasos los estudios comparativos con poblaciones control y significancia estadística que permiten evaluar la respuesta a la administración exclusiva de EGF, sin el efecto de la azatiopirina. Sin embargo, la literatura informa de un caso de éxito terapéutico utilizando EGF como agente inductor de la cicatrización en PG.²⁴

EGF en enfermedades ampollas: pénfigo y penfigoide ampolloso

En el 2007, Tabrizi *et al.* realizaron un estudio aleatorizado y controlado en 20 pacientes hospitalizados en tratamiento inmunosupresor por más de dos semanas para pénfigo vulgar. Aplicaron 10 µg/día de EGF crema con 0.1% de sulfazadiazina de plata vs. crema con 0.1% de sulfazadiazina de plata sola y observaron que el tiempo de curación era menor en el grupo tratado con EGF (9 días vs. 15 días; p=0.0003).²⁶

EGF en Stevens-Johnson

En 2004, Wo Tsang M. y colaboradores informaron del caso de un paciente con síndrome de Stevens-Johnson inducido por antiinflamatorios no esteroideos, quien presentaba lesiones exfoliativas en pene, escroto y región axilar izquierda y después de recibir tratamiento oftálmico, hidratación, esteroides, piritionato de zinc y EGF recombinante en crema (0.002%), presentó reducción del dolor en las áreas afectadas y cicatrización de las heridas.²⁷

EGF en úlceras venosas

En un estudio aleatorio y doble ciego, realizado en 1992, Falanga *et al.* aplicaron EGF (10 µg/ml) en solución acuosa, dos veces al día, durante 10 semanas. Cada semana evaluaron el tamaño de las úlceras (tamaño inicial promedio: 18.5 cm²), así como la presencia de tejido de granulación, sin que hubiera efectos secundarios. La vía y dosis utilizadas, a pesar de ser seguras, no mostraron diferencia estadísticamente significativa para la reepitelización de úlceras venosas.²⁸

Discusión

A partir de las observaciones de Cohen sobre el efecto de EGF en los queratinocitos, fue posible establecer vínculos con la compleja fisiopatología de las heridas crónicas.

Las investigaciones confirman que EGF acelera el desarrollo de tejido de granulación, así como el cierre de las heridas del pie diabético. Además, su administración es segura aun en pacientes con úlceras profundas y en riesgo de amputación. Sin embargo, se requieren estudios multicéntricos y doble ciego que evalúen y comparen la eficacia de EGF y su relación costo-beneficio.²⁰

La capacidad de EGF de restaurar tejidos agredidos por quimio y radioterapia, sin promover el desarrollo de neoplasias, constituye otro campo clínico crucial.

Uno de los retos se encuentra en desarrollar un sistema de administración del EGF que prolongue su disponibilidad y actitud local, con un mínimo de absorción sistemática. Algunos ejemplos de materiales que actualmente se

encuentran en investigación capaces de promover estas características son sistemas de base proteica como el colágeno, ya sea de diferentes orígenes en presentación de matrices esponjosas; biotinilado, en presencia de avidina tetramérica o con fibrina, cuya modificación es capaz de soltar los ritmos de liberación del mismo brindando utilidad en diferentes etapas de la cicatrización. En matrices de polisacáridos como quitosano en terapia génica con adenovirus que permita integrar el factor a la célula banco.¹⁰

Las patologías que conllevan la interrupción de la continuidad epitelial han sido el principal objetivo de las investigaciones publicadas, de allí que la literatura sobre la eficacia de EGF en otros trastornos sea escasa. Sin embargo, existe un amplio campo de trabajo para estudios de riguroso diseño metodológico.

REFERENCIAS

1. Cohen S. "Origins of Growth Factors: NGF and EGF". *J Biol Chem* 2008; 283: 3379-3397.
2. Cohen S. "Purification of a Nerve-Growth Promoting Protein from the mouse salivary gland and its neuro-cytotoxic antiserum". *Proc Natl Acad Sci USA* 1960; 46: 302-311.
3. Cohen S, Elliott GA. "The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse". *J Invest Dermatol* 1963; 1-5.
4. Cohen S. "Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal". *J Biol Chem* 1962; 237: 1555-1562.
5. Carpenter G, Cohen S. "Epidermal Growth Factor". *Ann. Rev. Biochem.* 1979; 193-216.
6. Freedberg I, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. "Keratins and the Keratinocyte Activation Cycle". *J Invest Dermatol* 2001; 633-640.
7. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, García D, Martín-Machado J, Guillen-Nieto G. "Epidermal Growth Factor (EGF) and Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) as Tissue Healing Agents: Clarifying Concerns about their Possible Role in Malignant Transformation and Tumor Progression". *J Carcinogene Mutagene* 2011; 1: 3-11.
8. Berlanga J. "Heberprot-P: antecedentes experimentales y bases farmacológicas". *Bioteología Aplicada* 2010; 27: 83-87.
9. Zong X, Jiang D, Wang J, Liu J, Liu Z, Zhen-z, *et al.* "Keratinocyte growth factor phage model peptides can promote epidermal cell proliferation without tumorigenic effect". *Chin Med J.* 2010; 123(9): 1195-1200.
10. Demidova-Rice T, Hamblin R, Herman I. "Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 2: Role of Growth Factors in Normal and Pathological Wound Healing: Therapeutic Potential and Methods of Delivery". *Adv Skin Wound Care* 2012; 25: 349-370.
11. Tiaka E, Papanas N, Manolakis A, Georgiadis G. "Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Update". *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2012;XX(X): 2-7
12. Tsang MW, Wong WK, Hung CS, *et al.* "Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers". *Diabetes Care.* 2003; 26: 1856-1861.
13. Viswanathan V, Pendsey S. "A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-DTM 150) in healing diabetic foot ulcers". *Wounds.* 2006; 18: 186-196.

14. Tuyet HL, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, et al. "The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results". *Int Wound J* 2009; 6: 159-166.
15. Hong JP, Jung HD, Kim YW. "Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers". *Ann Plast Surg* 2006; 56: 394-398.
16. Fernández-Montequin J, Valenzuela-Silva C, Gonzalez-Silva O, Savigne W, Sancho-Soutelo L, Rivero-Fernandez F, et al. "Intralesional injection of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcer: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study". *Int Wound J* 2009; 6: 432-443.
17. Fernández-Montequin J, et al. "Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronicdiabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure". *Int Wound J* 2009; 6: 67-72.
18. Fernández-Montequin JI, Infante-Cristia E, Valenzuela-Silva C, et al. "Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation". *Int Wound J* 2007;4,333-343.
19. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. "Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration". *Health Technol Assess* 2000; 4(21): 1-3.
20. Acosta JB, Valdez C, Franco N, Alba JS, et al. "Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds". *Int Wound J* 2006; 3: 232-239.
21. Hong JP, et al. "Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies". *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 636-641.
22. Haejin OH, et al. "Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) Protects Radiation-Induced Intestine Injury in Murine System". *J Radiat. Res.* 2010; 535-541.
23. Berlanga J, et al. "Prophylactic use of epidermal growth factor reduces ischemia/reperfusion intestinal damage". *Am J Pathol* 2002; 373-379.
24. Kim T, Soo Han D, Soo Eun Ch, Woo Chung Y. "Recombinant Human Epidermal Growth Factor Enhances Wound Healing of Pyoderma Gangrenosum in a Patient with Ulcerative Colitis". *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 725-727.
25. Singh S. "Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: A systematic review". *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 456-469.
26. Tabrizi MN, Chams-Davatchi C, Esmaeeli N, Noormohammadpoor P, Safar F, Etemadzadeh H, et al. "Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris: A double-blind, randomized, controlled trial". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 79-84.
27. Tsang M, Tsang KY, Keung W, Wong R. "The use of recombinant human epidermal growth factor (RhEGF) in a gentleman with drug-induced Steven Johnson Syndrome". *Dermatol Online J* 2004; 10.
28. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. "Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers". *J Dermatol Surg Oncol.* 1992; 18(7): 604-606.