

Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y geles de silicona en el abordaje de heridas, quemaduras y cicatrices: revisión de la literatura

Epidermal Growth Factor (EGF) and silicone gels in wounds, burns and scars management: literature review

Jordi ESQUIROL-CAUSSA*, Elisabeth HERRERO-VILA**



Esquirol Causa, J.

Resumen

Introducción y Objetivo. El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) es conocido desde hace décadas como un elemento formador y de mantenimiento de la piel y diversas mucosas. Se dispone de Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano (rhEGF), proveniente de técnicas de ingeniería genética, apto para su uso clínico en la prevención o tratamiento de diversas alteraciones cutáneas.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las evidencias disponibles en el uso del rhEGF para el abordaje de lesiones cutáneas.

Material y Método. Llevamos a cabo una revisión bibliográfica en los principales buscadores de evidencia científica, incluyendo finalmente en la revisión un total de 25 referencias bibliográficas en relación al uso de rhEGF en la clínica diaria.

Resultados. El rhEGF promueve la curación de las heridas (traumáticas o quirúrgicas) y quemaduras, reduciendo la incidencia de cicatrices hipertróficas y queloides. Geles y láminas de silicona son de primera elección en el cuidado de las heridas, agudas o crónicas.

El rhEGF está disponible en concentraciones y pureza útiles para uso terapéutico, en galénicas estables y mediante formulación individualizada (formulación magistral); es cómodo, efectivo y seguro, y permite la individualización de tratamientos adicionando principios activos o modificando los vehículos de la fórmula.

Conclusiones. Se pueden considerar indicados los compuestos tópicos con rhEGF comercializados o a través de formulación magistral para el tratamiento de heridas (traumáticas o quirúrgicas), quemaduras, cicatrices hipertróficas y queloides. El rhEGF puede prescribirse con excipientes en gel, serum, crema u otros excipientes tópicos; el gel de silicona puede ser el excipiente más adecuado para maximizar la efectividad del factor, sinergizando la efectividad del gel de silicona y el rhEGF.

Palabras clave	Factor de Crecimiento Epidérmico, Heridas, Cicatriz, hipertrófica, Queloides.
Nivel de evidencia científica	4a Terapéutico
Recibido (esta versión)	9 septiembre/2017
Aceptado	30 octubre/2017

Background and Objective. Epidermal Growth Factor (EGF) is known for decades as a building and maintenance element for the skin and several mucous membranes. Recombinant human Epidermal Growth Factor (rhEGF) is available thanks to genetic engineering techniques, and suitable for clinical use in the prevention or treatment of several skin disorders.

Our aim is to carry out a literature review on the scientific evidence in the use of rhEGF available for the treatment of skin lesions.

Methods. We conduct a bibliographical review using the main scientific evidence search engines, finally including a total of 25 bibliographic references in relation to the use of rhEGF in daily clinical practice.

Results. RhEGF promotes wound healing (traumatic or surgical) and burns, reducing the incidence of hypertrophic and keloid scars. Silicone gels and sheets are the first choice in the care of wounds, acute or chronic.

RhEGF is available in concentrations and purity useful for therapeutic use, in stable galenics and by individualized formulation (compounding); its use is comfortable, effective and safe, allowing the individualization of treatments adding active principles or modifying the vehicles of the formula.

Conclusions. Topical compounds with commercially available rhEGF or by individualized formulation can be considered for the management of wounds (traumatic or surgical), burns, hypertrophic scars and keloids. RhEGF may be prescribed with excipients in gel, serum, cream or other topical excipients; silicone gels may be the most suitable excipient to maximize the effectiveness of the factor, synergizing the effectiveness of the silicone gel and the rhEGF.

Key words	Epidermal growth factor/EGF, Wound healing, Hypertrophic scar, Keloid.
Level of evidence	4a Therapeutic
Received (this version)	9 september/2017
Accepted	30 october/2017

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.

* Especialista en Geriátrica, Centro Médico Teknon Barcelona y Servicio Universitario de Investigación en Fisioterapia, E. U. Gimbernat adscrita a la Universidad Autónoma de Barcelona, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España.

** Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Servicio de Medicina Preventiva, Àptima, Tarrassa, Barcelona.

Introducción

Los procesos de reparación de las heridas y quemaduras pueden enlentecerse y desembocar en infecciones, dolor o aparición de cicatrices que pueden ocasionar problemas biomecánicos o psicosociales. En la actualidad, disponemos de numerosas publicaciones recientes sobre el uso clínico del Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano (rhEGF, *recombinant human Epidermal Growth Factor*) para el tratamiento de lesiones cutáneas.

El Factor de Crecimiento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor*, EGF) es importante en la curación de heridas y quemaduras; regula la inflamación y la acción de los fibroblastos y estimula el crecimiento de las células epiteliales para la reparación del tejido.⁽¹⁾ La recombinación genética permite disponer de rhEGF activo (heterólogo, bio idéntico) purificado en concentraciones precisas y estables, posibilitando que la investigación translacional investigue sus posibilidades como principio activo en la clínica.

El rhEGF permite complementar la obtención de factores a partir de la sangre del paciente para el tratamiento de patologías que requieren bioestimulación y regeneración tisular, ya que este plasma rico en plaquetas (*platelet rich plasma*, PRP) proporciona una solución más diversa en factores y citosinas, entre ellos EGF autólogo, aunque en concentraciones menos precisas, con poca estabilidad en el tiempo⁽¹⁾⁽²⁾ y con condiciones de obtención que pueden dificultar una dosificación acorde a la frecuencia de las necesidades.

El EGF, polipéptido de 53 aminoácidos y 6 residuos de cisteína que le confieren sus 3 puentes disulfuro (dominio EGF⁷) fundamentales para la afinidad con el receptor,⁽¹⁾ se encuentra en plaquetas, macrófagos y fluidos (orina, saliva, leche y plasma), relacionándose con el mantenimiento, protección e integridad del epitelio orofaríngeo, esofágico y gástrico (inhibición de la producción de ácido gástrico), y con el mantenimiento, integridad y regeneración de la piel y de otros epitelios y mucosas.⁽¹⁾ Promueve el crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia celulares mediante la unión con su receptor específico de membrana (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR).⁽²⁾ El complejo activado EGF-EGFR en la membrana inicia cambios bioquímicos celulares que regularán la inflamación, la contracción de la herida, la angiogénesis y la proliferación fibroblástica y migración celulares, sugiriendo una estrategia útil para la curación de heridas.⁽²⁾ El EGF promueve la proliferación de los queratinocitos, aumentando su adhesividad y motilidad y modulando a su vez su propia actividad por retroalimentación, regulando 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. En estos y en otras células cutáneas, el EGF suprime la expresión de genes responsables de la diferenciación celular epidérmica.

La actividad anormalmente alta del EGFR en algunos tumores cutáneos se relaciona con mutaciones del receptor, no con aumentos en la actividad o concentración del EGF: la disregulación del receptor es independiente de los niveles de EGF o de la unión EGF-EGFR, por lo que el uso clínico y estandarizado de rhEGF no debe inducir ningún funcionamiento alterado en los EGFR normales. Aún siendo el EGF un potente mitógeno para diversas células epiteliales y mesenquimales, las evidencias experimentales de más de 15 años muestran que el tratamiento con EGF no inicia transformaciones benignas o malignas en las células; por el contrario, el EGF puede actuar como agente citoprotector de las células normales e incluso sensibilizar a las células cancerosas a las terapias antitumorales, ofreciendo una base para el uso clínico de EGF y afianzando que este no inicia ningún proceso de carcinogénesis.⁽¹⁾ 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)⁽²⁾ muestran las funciones dependientes del EGFR en la homeostasis cutánea; incluso se ha mostrado eficaz el uso de rhEGF para paliar los efectos indeseables cutáneos de los quimioterápicos o de la radioterapia.⁽¹⁾

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.⁽¹⁾ Las evidencias indican usos terapéuticos del EGF en lesiones cutáneas posttraumáticas, heridas quirúrgicas,⁽³⁾ quemaduras, úlceras vasculares (incluyendo pie diabético),⁽⁴⁾ úlceras por presión⁽¹⁾ y para el refuerzo de injertos de piel,⁽⁵⁾ medicina regenerativa en envejecimiento cutáneo,⁽⁶⁾ en flacidez de párpados inferiores⁽⁷⁾ y en folículos pilosos.⁽⁸⁻¹⁰⁾

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión de la literatura científica disponible y una evaluación de las evidencias sobre el uso del rhEGF en la prevención y tratamiento de lesiones cutáneas con la finalidad de valorar las posibilidades de aplicación del rhEGF como coadyuvante al tratamiento con siliconas entre los tratamientos de primera línea para heridas, quemaduras y cicatrices (traumáticas o quirúrgicas).

Material y método

Realizamos la revisión de la literatura durante el segundo trimestre de 2016 en las bases de datos: PubMed, Google Scholar, DialNet, Science Direct, SciELO y Biblioteca Cochrane. Las palabras clave utilizadas, términos MeSH (y equivalentes al español DeCS) y sus combinaciones con operadores booleanos (ecuaciones de búsqueda) fueron las que especificamos en la Tabla I.

Acotamos la búsqueda inicial en base a todos aquellos artículos publicados en revistas indexadas con texto completo disponible en inglés y español de los últimos 10 años. El total de artículos relacionados inicialmente fue

Tabla I. Ecuaciones de búsqueda

Buscador (búsqueda n°)	Ecuación de búsqueda
PubMed (1)	egf[All Fields] OR ("epidermal growth factor"[MeSH Terms] OR ("epidermal"[All Fields] AND "growth"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "epidermal growth factor"[All Fields]) AND (("wounds and injuries"[MeSH Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "wound"[All Fields]) OR ("ulcer"[MeSH Terms] OR "ulcer"[All Fields])) NOT ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tympanic"[All fields] OR "lung"[Title] OR "fracture"[Title] OR "tendinopathy"[Title] OR "gastrointestinal"[Title])
PubMed (2)	egf[All Fields] AND ("cicatrix"[MeSH Terms] OR "cicatrix"[All Fields] OR "scar"[All Fields])
PubMed (3)	("cicatrix"[MeSH Terms] OR "cicatrix"[All Fields] OR "scar"[All Fields]) AND ("silicone gels"[MeSH Terms] OR ("silicone"[All Fields] AND "gels"[All Fields]) OR "silicone gels"[All Fields] OR ("silicone"[All Fields] AND "gel"[All Fields]) OR "silicone gel"[All Fields])
PubMed (4)	(egf[All Fields] AND ("wounds and injuries"[MeSH Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "wound"[All Fields])) NOT (("cornea"[MeSH Terms] OR "cornea"[All Fields] OR "corneal"[All Fields]) OR tympanic[All Fields]) AND "animals"[MeSH Terms:noexp]
Google Scholar	egf[All Fields] AND ("cicatrix"[MeSH Terms] OR "cicatrix"[All Fields] OR "scar"[All Fields])
DialNet	"Epidermal Growth Factor"
Science Research	"EGF" AND "scar"
SciELO	"EGF"
Cochrane (1)	"EGF" AND "scar"
Cochrane (2)	((EGF) NOT (CANCER) NOT (GASTROINTESTINAL) NOT (MONOCLONAL) NOT (TYMPANIC) NOT (LUNG) NOT (FRACTURE) NOT (XEROSIS) NOT (CORNEA)):TA

Tabla II: Filtros empleados y artículos localizados para la revisión (Idiomas; In = Inglés, Esp = Español; Diseño: Intervclin = Estudios de Intervención Clínica, Comp = Estudios Comparativos, Trial = Ensayos Clínicos, Rev = Revisiones; Áreas: Biotec = Biotecnología; Biol = Biología; Bioq = Bioquímica; Med = Medicina; Farm = Farmacia).

Buscador	PubMed (ecuación 1)	PubMed (ecuación 2)	PubMed (ecuación 3)	PubMed (ecuación 4)	Google Scholar	DialNet	ScienceResearch	SciELO	Cochrane (1)	Cochrane (2)	Otros orígenes	Total
Ecuación 1 ^a	2.454	109	269	668	165	181	46	72	1	142	-	4107
Texto completo	1.960	81	218	552	-	-	-	-	-	-	-	
Idioma (In, Esp)	1.916	79	211	544	-	-	45	61	1	-		
<10 años	988	43	133	282	34	-	-	53	-	82	-	
Humanos	567	-	102	-	-	-	-	-	-	-	-	
Diseño (Intervclin, Comp., Trial, Rev.)	88	-	61	39	31	-	-	-	-	-	-	
Área (Biotec, Biol., Bioq., Med., Farm.)	-	-	-	-	-	-	-	27	-	-	-	
Incluidos para selección por título y resumen	88	43	61	14	31	181	45	27	1	82	-	573
Seleccionados para lectura crítica	5	4	17	8	2	1	2	1	0	5	25	70
Selección final tras lectura crítica												25

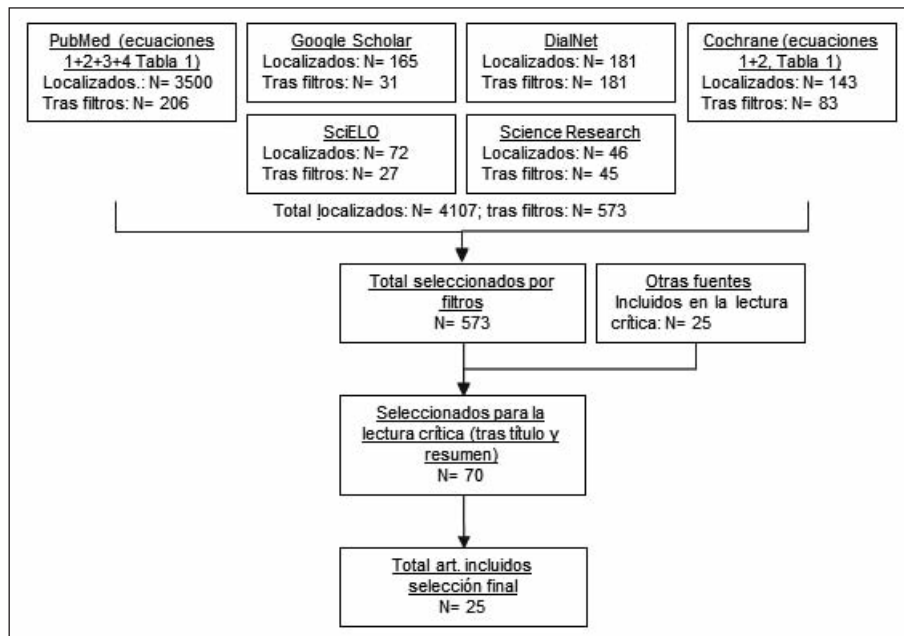


Fig. 1. Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión.

de 4.107 (8 de ellos en español); tras eliminar los que no cumplían con los filtros especificados en la Tabla II seleccionamos 573 artículos a través de la lectura de los títulos y resúmenes y añadimos 25 artículos provenientes de otras fuentes, tales como citas de artículos incluidos, biblioteca universitaria, recopilación profesional, etc. El total de artículos seleccionados para la lectura crítica y análisis fue de 70 (3 de ellos en español). Analizamos la presencia de artículos duplicados y referencias reiterativas, y tras el proceso de lectura crítica y una ulterior selección de los artículos más recientes y con información de mayor interés para la elaboración de los textos en el tema concreto de la revisión, quedaron finalmente 25 referencias bibliográficas (3 de ellas en español) (Fig. 1).

RESULTADOS

rhEGF en heridas

En modelos animales, el rhEGF acelera la curación de heridas creando cicatrices menos evidentes (anchura -30%, área cicatricial -26%), con un incremento de la acción del TGF-β1, sugiriendo que el rhEGF reduce las cicatrices a partir de la supresión de la reacción inflamatoria, modificando la expresión del TGF-β1 y mediando en la formación de colágeno.

En heridas agudas se objetivan tasas de curación y reepitelización superiores con la aplicación de rhEGF, así como la proliferación dérmica, la síntesis de colágeno, la diferenciación epidérmica en folículos pilosos y glándulas sebáceas y la reducción de la formación de cicatriz.⁽²⁾ El efecto mitogénico del rhEGF parece requerir la presencia continuada del factor durante al menos 3-4 días (inicio del efecto terapéutico), mientras que su ausencia disminuye la actividad del receptor en unas 4 horas aunque los procesos iniciados por este continúan.⁽²⁾ Están pu-

blicadas evidencias en animales de experimentación y en humanos del uso de rhEGF tópico en crema, ungüento (habitualmente a concentraciones de 10 mcg/g., 2 veces al día) y en otros apósitos que contienen proteínas de seda, capas de gelatina, etc.

Las heridas crónicas cutáneas (úlceras por presión, vasculares, diabéticas, etc.) o en mucosas pierden su equilibrio de factores, lo que puede contribuir al enlentecimiento o imposibilidad de curación, abriendo nuevas vías de tratamiento de estas lesiones con la aplicación exógena de factores implicados.⁽²⁾ Diversas publicaciones evidencian un aumento en la tasa de curación y reducción de la estancia hospitalaria en pies diabéticos tratados con rhEGF tópico.⁽⁵⁾

rhEGF en quemaduras

Para el tratamiento de las heridas por quemadura están indicadas inicialmente curas oclusivas cada 24-48 horas para promover la hidratación del tejido y favorecer la correcta composición de factores relacionados con la curación de la herida;⁽¹¹⁾ durante todo el proceso se recomienda mantener una correcta hidratación y nutrición del paciente y realizar seguimiento fotográfico de las lesiones de manera frecuente.⁽¹¹⁾

Hay publicadas numerosas experiencias, tanto en humanos como en animales de experimentación, de los efectos del rhEGF tópico para el tratamiento de quemaduras químicas, térmicas o por láser, objetivando un mayor estímulo del tejido de granulación, una más rápida curación de las quemaduras y con menor escara, un tejido cicatricial con superior concentración de hidroxiprolina y un menor ratio entre fibras de colágeno I y III (tejido más parecido a la piel no lesionada). El aumento en la velocidad de curación con rhEGF tópico no depende de la precocidad de la administración del factor,⁽¹⁾⁽¹²⁾ no presenta efectos tóxicos, secundarios ni colaterales, evidencia buena capacidad de penetración a través de la piel intacta alrededor de la herida, reforma la epidermis íntegra perilesional y ayuda a formar piel con menor apariencia y textura de cicatriz.⁽²⁾ Por ello, se considera que el EGF puede tener utilidad como prevención de la aparición de cicatrices hipertróficas y queloides.

Un metanálisis sobre la experiencia en humanos con 13 estudios y un total de 1.924 participantes, concluye que el uso tópico de estos factores contribuye a reducir el tiempo de curación y que los factores EGF y FGF tienen efectos beneficiosos también sobre la pigmentación, flexibilidad, grosor y vascularización, sin producir efectos adversos; concluye que el uso de factores de crecimiento puede ser un añadido efectivo al tratamiento de las que-

maduras.⁽¹³⁾ Diversos ensayos clínicos muestran que el EGF sobre quemaduras de segundo grado, al igual que sobre injertos cutáneos y úlceras crónicas, acelera la regeneración cutánea⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ y puede prevenir la hiperpigmentación cutánea tras el tratamiento con láser.⁽¹⁶⁾

Papel de las siliconas en la cicatrización

Tanto para la cicatrización de heridas por quemadura como sobre cicatrices ya instauradas, la primera opción terapéutica son los geles basados en silicona por el efecto oclusivo e hidratante de los productos que la contienen.

La curación de la lesión cutánea produce una cicatriz que suele presentar una masa de tejido conjuntivo fibroso revestido por la epidermis neoformada. Las lesiones cutáneas en embriones mamíferos evolucionan con menor infiltrado inflamatorio y de menor diferenciación, produciendo curación sin aparición de cicatriz (*restitutio ad integrum*). Respecto del adulto, en el embrión aparecen menores niveles de factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β_1 , implicado en la reepitelización, infiltrado inflamatorio, deposición y remodelado de la matriz extracelular), TGF- β_2 y PDGF, mientras aparece un nivel mucho mayor de TGF- β_3 . En modelos de animales adultos, al modificar los perfiles de factores se consigue la curación de las heridas sin cicatriz, como si se tratara de individuos en etapa embrionaria.⁽¹⁾

Tras la reparación pueden quedar secuelas como cicatrices antiestéticas, pérdida de función o restricción de movimientos. Las cicatrices hipertróficas y los queloides se consideran cicatrices patológicas, así como aquellas que presentan anomalías en la reparación de las fibras nerviosas de la zona lesionada, apareciendo fibras nerviosas desmielinizadas, poco mielinizadas o incluso neurinomas de atricción que producen parestesias (hiperalgesia, alodinia) o trastornos vegetativos locales (hiperhidrosis, anhidrosis, vasconstricción, etc.). Las cicatrices hipertróficas y los queloides producen molestias importantes al paciente (físicas, psicológicas y/o sociales), planteando retos por su difícil manejo; aparecen por sobreproducción de fibroblastos y depósito excesivo de fibras colágenas, resultando una matriz extracelular de composición anormal en colágeno I y II, fibronectina, laminina, periostina y tenascina.

Las cicatrices hipertróficas presentan tejido conectivo en exceso adhiriendo los planos superficiales a los más profundos; tienden a retraerse, contraerse y limitar la movilidad de la zona, requiriendo ocasionalmente extirpación quirúrgica. Los queloides son lesiones proliferativas benignas, sobre elevadas y a menudo rosáceas o violáceas, que adhieren también los planos superficiales a los profundos y se producen, entre otros mecanismos, por una disregulación de los receptores de la melanocortina produciendo una acumulación excesiva de colágeno.⁽¹⁾ Su tratamiento puede incluir exéresis del queloide a partir de los bordes externos o internos, en ocasiones seguida de la administración de corticosteroides locales y/o radioterapia, presentando tendencia a la recidiva; en queloides

refractarios pueden ser útiles el láser pulsado, la radiación o las cremas con imiquimod.

Los vehículos o excipientes con siliconas, ya sea en forma de gel o de láminas, se usan en la curación de heridas, quemaduras y en la prevención de cicatrices hipertróficas desde hace décadas.^(2,17,18) Las siliconas en gel o lámina son de elección en la prevención de la aparición de cicatrices anómalas, incluyendo las derivadas de heridas quirúrgicas^(2,19) y para el tratamiento de las cicatrices en general; aunque su efectividad clínica no se observa en todos los aspectos de las cicatrices,⁽²⁰⁾ sí parecen estimular una cicatrización más semejante a la piel no lesionada. La silicona aumenta la hidratación de la piel de la zona por oclusión y posiblemente esto actúe sobre los factores de crecimiento que participan en la curación de la herida. Las siliconas en gel mejoran las limitaciones físicas de las láminas de silicona, especialmente en zonas de alta movilidad, en cara y cuello, ya que las láminas son menos deformables y pierden capacidad de oclusión.^(2,21)

Discusión

El objetivo de la presente revisión fue el análisis de la evidencia disponible sobre el papel del rhEGF en el abordaje terapéutico de las lesiones cutáneas. Gran número de publicaciones sobre el EGF y su receptor versan básicamente sobre el papel de este último en la génesis del cáncer y en las oportunidades de bloqueo del receptor como terapia oncológica. También un buen número de publicaciones describen las alteraciones cutáneas producidas en los pacientes oncológicos debidas a los quimioterápicos bloqueantes del EGFR, lo cual abre la puerta a la posibilidad de que estos efectos secundarios puedan ser prevenidos o tratados con EGF tópico; algunos de los artículos más recientes van en este sentido, aplicando rhEGF tópico como prevención o tratamiento de las alteraciones cutáneas producidas tanto por los quimioterápicos como por la radioterapia. En cuanto al lenguaje de publicación, observamos la escasez de evidencias publicadas en español y la gran preponderancia del inglés.

Las intervenciones terapéuticas sobre heridas agudas limpias, como las heridas quirúrgicas, suelen estar poco protocolizadas.⁽⁸⁾ Las evidencias del uso de rhEGF en heridas quirúrgicas son diversas: desde una curación del 100%, contra el 40% en heridas tratadas sin estimulación del EGFR (con mayor edema, mayor escara y de mayor duración y con mayor distancia entre los bordes de la herida) en animales, hasta la eficacia del rhEGF tópico en heridas quirúrgicas post-tiroidectomía, evidenciando mayor rapidez de curación, cicatrices de menor grosor y con mayor flexibilidad a las 2 y a las 4 semanas de evolución.⁽³⁾ El tratamiento con factores de crecimiento se considera que es un método efectivo para promover la curación de las heridas e inhibir la formación de cicatrices.⁽⁹⁾

Están reportados asimismo los beneficios del gel con rhEGF sobre pacientes con cicatrices crónicas de acné, me-

Por tanto las propias lesiones de acné activo y reduciendo la cantidad de sebo, como la apariencia de las cicatrices atróficas del acné,⁽¹⁰⁾ o para la curación por segunda intención en zonas de extracción de pelo para injertos.

La primera opción terapéutica para la prevención de cicatrices hipertróficas son los productos basados en siliconas, preferiblemente en gel, tras la curación de la herida, que en casos severos se asocian a inyección de corticosteroides locales, o tras la exéresis de una cicatriz hipertrófica o queloide, para la prevención de recurrencias. Como tratamiento de las cicatrices hipertróficas ha mostrado efectividad el láser LBO asociado al gel de silicona.

La primera opción de prevención y tratamiento de los queloides de menor tamaño es el uso de geles o láminas de silicona, como ya hemos comentado, ocasionalmente asociadas con inyecciones mensuales de corticosteroides y crioterapia, aunque la evidencia científica es aún escasa según las revisiones Cochrane.⁽²²⁾ Igualmente, tras la extirpación quirúrgica del queloide, los geles con silicona son la primera elección para la prevención de las recurrencias, posiblemente asociando 5-Fluorouracilo u otros compuestos como bleomicina o mitomicina C.

Para heridas quirúrgicas esta reportada la efectividad de las siliconas tras artroscopia de rodilla, mostrando una cicatrización menos pigmentada y más flexible; aunque en algunas series no se observan diferencias en la clínica de la cicatriz en cuanto a picor o dolor, otros estudios muestran una reducción de la sintomatología mayor incluso que la reducción del grosor de la cicatriz. Los geles o láminas de silicona también se muestran eficaces en el tratamiento de las cicatrices atróficas por acné.⁽²³⁾

Las diversas aproximaciones a la prevención y al tratamiento de las cicatrices hipertróficas y queloides presentan los mayores beneficios de los excipientes con silicona en gel o en lámina,⁽²¹⁾ en pautas de al menos 2 veces al día a partir de las 2 semanas después de la completa curación de la herida y durante meses, en adultos⁽²⁴⁾ o incluso en niños tras quemaduras, como prevención o tratamiento no quirúrgico. Están reportados casos de curación de heridas tras incisiones quirúrgicas por exéresis de lesiones neoplásicas,⁽²⁵⁾ aunque los beneficios sobre el uso de láminas de silicona después de la retirada del acceso venoso en niños con cáncer se han visto únicamente como leve mejoría del grosor de la cicatriz a los 2 meses de aplicación.

Prescripción del rhEGF: formulación individualizada

El rhEGF, en galénicas estables y dosis adecuadas, presenta efectividad clínica sin efectos secundarios ni colaterales de importancia en patologías de piel y mucosas, en prevención o como tratamiento, con indicaciones en diversas especialidades y utilizado en diversos países.⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁾

La labilidad de la estructura terciaria de la proteína del EGF ha dificultado hasta hace poco tiempo el mantenimiento de su actividad y actividad clínica en preparados comerciales acabados, lo que podía ocasionar una

Tabla III. Posibles formulaciones magistrales de compuestos que contienen EGF

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

menor efectividad de la prevista. La formulación individualizada (formulación magistral) es un método idóneo para conservar la eficacia clínica del rhEGF al poderse almacenar durante largo tiempo como materia prima en la farmacia formuladora u hospitalaria, y elaborar con seguridad y efectividad, a demanda, las fórmulas finales justo antes de su uso, garantizando la estabilidad de la molécula en la formulación final en las condiciones de conservación indicadas, y permitiendo elaborar fórmulas con diferentes concentraciones o adicionando otros principios activos según las necesidades de cada paciente.

El rhEGF es eficaz en geles, cremas tópicas y apósitos, aislado o asociado a diversos principios activos y en diversas formas.^(1,2) La versatilidad de la formulación individualizada permite personalizar tratamientos, individualizar dosis y combinar principios activos según las necesidades.⁽¹⁾ Están disponibles presentaciones aptas, estables y versátiles de rhEGF para la formulación individualizada en ampollas individuales (Epifactor®, Fagron Ibérica S.A.U., España), para elaborar fórmulas con serum, gel, crema u otras galénicas tales como emulsión, loción, apósito, spray, etc. Existen estudios de estabilidad en preparación en cremagel (Fitalite®, Fagron Ibérica S.A.U., España), en emulsión (Versatile®, Fagron Ibérica S.A.U., España), en serum (Seraqua®, Fagron Ibérica S.A.U., España) y en gel de base silicónica anhidra (Nourisil®, Fagron Ibérica S.A.U., España), con indicaciones para heridas agudas, crónicas y para cicatrices.⁽¹⁾ En la Tabla III describimos una fórmula magistral básica de rhEGF con siliconas como excipiente ejemplo.

Conclusiones

Aunque las evidencias sobre el uso de rhEGF en lesiones cutáneas no son muy numerosas en comparación con otros tratamientos, todas muestran resultados positivos o al menos muy prometedores, sin efectos indeseables y evidenciando una excelente tolerabilidad.

El Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano bioidéntico (rhEGF) puede ser eficaz en el tratamiento de heridas (traumáticas o quirúrgicas), quemadu-



ras y cicatrices, como tratamiento adyuvante emergente para el manejo de las heridas, úlceras y como prevención y tratamiento de cicatrizaciones anómalas y otras alteraciones cutáneas, sin presentar efectos secundarios o colaterales de importancia en uso continuado durante meses, evidenciando óptima tolerabilidad y seguridad.

El gel de silicona es una de las principales opciones terapéuticas para el tratamiento de algunas lesiones cutáneas, estimulando la curación de las heridas (traumáticas, quirúrgicas o por quemadura) y para la prevención y tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides.

El rhEGF en forma activa está disponible en concentraciones y pureza útiles para su uso terapéutico y mantiene su actividad en combinación con geles de silicona, pudiéndose asociar otros principios activos según las necesidades individuales mediante la formulación individualizada (formulación magistral), que permite diferentes galénicas y compuestos de administración tópica estables, eficaces y seguros, distintos de opciones comerciales asimismo disponibles.

La formulación individualizada añade la posibilidad de personalización de cada tratamiento según las necesidades del paciente con la adición de diversos principios activos o con la modificación de excipientes y dosis; los productos finales pueden ser elaborados en oficinas de farmacia o en farmacias hospitalarias bajo prescripción.

El excipiente más indicado para vehiculizar el rhEGF tópico parece ser la crema o el gel de silicona anhidra, al aunar la eficacia del factor con la efectividad del gel de silicona en la cicatrización.

Agradecimientos

A Fagron Ibérica S.A.U. (España) e Hydroskin Oncology (España) por su colaboración para la obtención de información científica pertinente a esta revisión.

Dirección del autor

Dr. Jordi Esquirol Caussa
Centro Médico Teknon
C/. Vilana 12, despacho 188-189
08022, Barcelona, España
Correo electrónico: esquirol@dr.teknon.es

Bibliografía

1. **Esquirol Caussa J, Herrero Vila E.** Esquirol Caussa J, Herrero Vila E. Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2015;145(7):305-12. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775314007350>
2. **Esquirol Caussa J, Herrero Vila E.** Un enfoque para el tratamiento de las úlceras de origen vascular: revisión y papel del factor de crecimiento epidérmico. *Angiología [Internet]*. 2016;68(4):322-330. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003317015002102>
3. **Shin JU, Kang S-W, Jeong JJ, Nam K-H, Chung WY, Lee JH.** Effect of recombinant human epidermal growth factor on cutaneous scar quality in thyroidectomy patients. *J Dermatolog Treat [Internet]*. 2015;26(2):159-164. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2014.906034%5Cnhttp://informahealthcare>
4. **Martí-Carvajal AJ, Glud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al.** Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2015;10(10):CD008548. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008548.pub2/epdf/standard>
5. **Han S-K.** Growth Factor Therapy. In: Han S-K, editor. Innovations and Advances in Wound healing [Internet]. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2016 p. 201-13. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-46587-5>
6. **Vivó-Sesé I, Plá-Miralles MD, Carbonell-Ripoll C, Ricarte-Amorós P, López-Cacho JM, Russo G, et al.** Study of the efficacy of epidermal growth factor + hyaluronic acid formulated product. *Actual Medica [Internet]*. 2015;100(795):76-80. <http://www.actualidadmedica.es/archivo/2015/795/or03.html>
7. **Seidel R, Moy RL.** Reduced Appearance of Under-eye Bags With Twice-daily Application of Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatology [Internet]*. 2015;14(4):405-10. <http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961615P0405X>
8. **Kerwin LY, El Tal AK, Stiff MA, Fakhouri TM.** Scar prevention and remodeling: A review of the medical, surgical, topical and light treatment approaches. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):922-936.
9. **Okabe K, Hayashi R, Aramaki-hattori N, Sakamoto Y, Kishi K.** Wound Treatment Using Growth Factors. *Mod Plast Surg*. 2013;3:108-112.
10. **Seidel R, Moy RL.** Improvement in atrophic acne scars using topical synthetic epidermal growth factor (EGF) serum: A pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(9):1005-1010.
11. **Connolly S.** Clinical Practice Guidelines: Summary of Evidence [Internet]. 2.0. Chatswood, NSW: Agency for Clinical Innovation; 2014. 28 p. <http://www.aci.health.nsw.gov.au/networks/burn-injury>
12. **Khanbanha N, Atyabi F, Taheri A, Talaie F, Mahbod M, Dinavand R.** Healing efficacy of an EGF impregnated triple gel based wound dressing: In vitro and in vivo studies. *Biomed Res Int [Internet]*. 2014;2014:1-10. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4109371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. **Zhang Y, Wang T, He J, Dong J.** Growth factor therapy in patients with partial-thickness burns: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2014;(8):1-13.
14. **Dinh T, Braunagel S, Rosenblum BI.** Growth Factors in Wound Healing: The Present and the Future? *Clin Podiatr Med Surg [Internet]*.; 2015;32(1):109-119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2014.09.010>
15. **Namviriyachote N, Aramwit P, Muangman P.** PSS3 The Efficacy of Epidermal Growth Factor in Burn Wound Treatment. *Value Heal [Internet]*.;2012;15(7):A568. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512037631>
16. **Park GH, Rhee DY, Moon HR, Won CH, Lee MW, Choi JH, et al.** Effect of an epidermal growth factor-containing cream on postinflammatory hyperpigmentation after Q-switched 532-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment. *Dermatologic Surg*. 2015;41:131-135.
17. **Bleasdale B, Finnegan S, Murray K, Kelly S, Percival SL.** The Use of Silicone Adhesives for Scar Reduction. *Adv wound care [Internet]*. 2015;4(7):422-430. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4486716&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. **Nedelec B, Carter A, Forbes L, Hsu SC, McMahon M, Parry I, et al.** Practice Guidelines for the Application of Non-silicone or Silicone Gels and Gel Sheets After Burn Injury. *J Burn Care Res*. 2015;36(1559-0488 (Electronic)):345-374.
19. **Kim SM, Choi JS, Lee JH, Kim YJ, Jun YJ.** Prevention of postsurgical scars: Comparison of efficacy and convenience between silicone gel sheet and topical silicone gel. *J Korean Med Sci*. 2014;29:S249-S253.
20. **Riedel M, Brinckmann J, Steffen A, Nitsch S, Wollenberg B, Frenzel H.** Influence of silicone gel on standardized post-

- perative scars. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft [Internet]*. 2013;11(5):412-419. <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.12011>
21. **Gauglitz GG.** Management of keloids and hypertrophic scars: Current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:103-114.
 22. **O'Brien L, Jones D.** Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars (Review). *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2013;(9): CD003826. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437469>
 23. **Fife D.** Evaluation of Acne Scars: How to Assess Them and What to Tell the Patient. *Dermatol Clin [Internet]*. 016;34(2):207-213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27015781>
 24. **Medhi B, Sewal RK, Kaman L, Kadhe G, Mane A.** Efficacy and safety of an advanced formula silicone gel for prevention of post-operative scars. *Dermatol Ther (Heidelb) [Internet]*. 2013;3(2):157-167 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3889307&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 25. **Suh DW, Lew BL, Sim WY.** Using Recombinant Human Epidermal Growth Factor for the Successful Treatment of an Excisional Wound Without a Primary Closure. *Dermatol Surg [Internet]*. 2014;40(6):706-708. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=yrovftp&NEWS=N&AN=00042728-201406000-00019>