

*Trabajo Presentado en el  
V Congreso Venezolano de Dermatología,  
Caracas, Noviembre de 1991*

## **EFFECTO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO SOBRE LAS ULCERAS DE MIEMBROS INFERIORES CAUSADAS POR INSUFICIENCIA VENOSA\***

**Dra. María Esther Chirinos R.\*\*  
Dr. Antonio J. Rondón Lugo\*\*\***

Chirinos M, Rondón A: **Efecto del factor de crecimiento epidérmico sobre la úlceras de miembros inferiores causadas por insuficiencia venosa:** Dermatología Venezolana 30: 27-31, 1992.

### **RESUMEN**

Se considera que la insuficiencia venosa crónica es la causa principal de úlceras de miembros inferiores. Muchos tratamientos han sido ensayados para lograr la cicatrización de la úlcera. Recientemente se ha aislado el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF).

Por lo tanto, se decide realizar un estudio prospectivo, doble ciego para evaluar la eficacia de este producto. Se estudiaron veinte pacientes divididos en dos grupos. Un grupo A que recibió sólo crema de sulfadiazina de plata al 1 % y un grupo B, crema de sulfadiazina de plata más el Factor de Crecimiento Epidérmico a razón de 10 mgrs/gr, en presentación de frasco de 60 grs. Los criterios de inclusión fueron el de pacientes portadores de úlceras crónicas en miembros inferiores por insuficiencia venosa, y sin antecedentes de Diabetes.

Mellitus, los cuales de forma ambulatoria fueron observados durante cinco semanas consecutivas, realizando un control por dibujo y ; fotográfico de las úlceras al inicio y final del estudio y además, observación de la evolución clínica de las mismas.

Se observó que los porcentajes de reducción de las úlceras fue mayor en el grupo B a pesar de lo pequeño de la muestra estudiada comparado con el grupo A, pero sin una significancia estadística (P mayor de 0,05).

Estos datos preliminares arrojan una tendencia hacia la eficacia del producto estudiado, pero se requiere estudios posteriores con una muestra mayor que podría arrojar una significancia estadística.

### **SUMMARY**

Leg ulcers are most frequently caused by venous insufficiency. Many agents have been used to promote wound healing.

The efficacy of the epidermal growth factor (EGF) in the healing of chronic leg ulcers were compared with silver sulfadiazine in a double blind prospective study.

**Palabras Claves:** Úlceras, Cicatrización, Factor de crecimiento.

\* Trabajo realizado en el Instituto de Biomedicina.

\*\* Ex cursante curso post-grado de Dermatología. Instituto de

\*\*\* Jefe de Sección Clínica. Instituto de Biomedicina.

## INTRODUCCIÓN

Las úlceras de los miembros inferiores han sido una preocupación desde tiempos inmemorables y a través de toda la historia de la medicina han sido causa de estudio para muchos investigadores. Representan un motivo frecuente de consulta tanto para el médico general como para el especialista. A menudo son refractarias a tratamiento llegando incluso a necesitar hospitalización prolongada. Esta afección con frecuencia se hace crónica y con tendencia a la recidiva, creando un problema médico-social importante llevando al paciente a una incapacidad total de por vida.

Muchos han sido los tratamientos instituidos,<sup>113</sup> dirigidos a lograr una cicatrización rápida de estas lesiones ulcerosas con vista a poder realizar posteriormente el tratamiento quirúrgico correspondiente,<sup>1417</sup> para mejorar la insuficiencia venosa crónica. Con estos tratamientos no siempre se han obtenido resultados totalmente exitosos.

Teniendo en cuenta los buenos resultados informados con el uso del

Factor de Crecimiento Epidérmico en sulfadiazina de plata en la cicatrización de quemados,<sup>1822</sup> se decide evaluar la eficacia del producto en el tratamiento de las lesiones ulcerosas por insuficiencia venosa.

La sulfadiazina de plata es una sustancia antimicrobiana con un amplio espectro de actividad, especialmente utilizada en tratamiento tópico de infecciones producidas por gram negativos.

Su acción bactericida es debida a que actúa sobre la membrana y pared celular, debilitando y, facilitando la herniación del protoplasma bacteriano a través de la pared debilitada, que permita posteriormente la destrucción bacteriana.<sup>3</sup>

Este compuesto presenta el efecto oligodinámico de la plata y la actividad antimicrobiana de la sulfonamida.

Con relación a los factores de crecimiento, se encuentra en la actualidad comprendidos en el grupo de las citoquinas. Recibieron este nombre, debido a que cuando fueron descubiertas se encontró que influenciaban el crecimiento y la diferenciación celular.<sup>24</sup>

Las citoquinas son moléculas proteicas sintetizadas por células específicas efectoras cuya función primordial es influir directamente en la función de células adyacentes. Se diferencian del concepto general de hormonas, debido que actúan a nivel local y generalmente frente a tejidos muy inmediatos o a células contiguas o muy próximas. Debido a las pequeñas concentraciones que alcanzan en su acción muy localizada, es difícil su detección en el plasma. Sin embargo, las citoquinas pueden interactuar indirectamente al relacionarse con otras moléculas tales como hormonas, metabolitos del ácido araquidónico o neuropéptidos.<sup>25</sup>

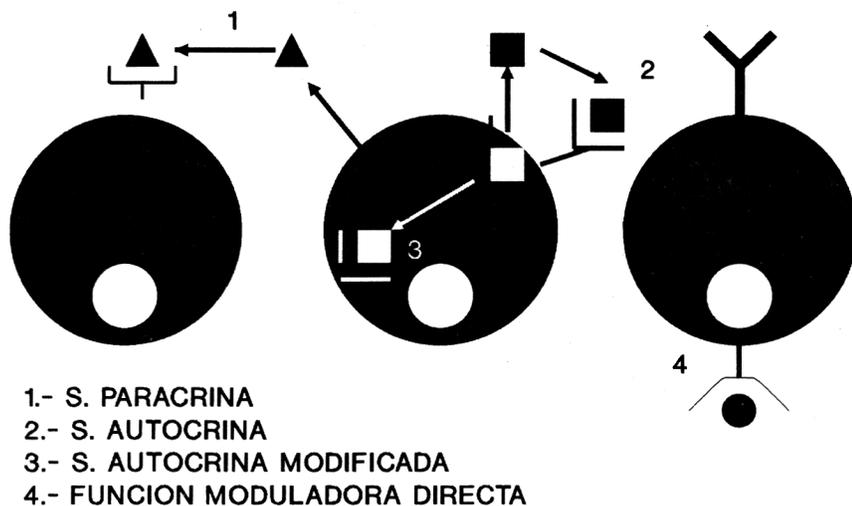
Las interacciones celulares mediadas por citoquinas han sido clasificadas de tres maneras: secreción autocrina, secreción paracrina y función de modulación directa. (Figura N° 1).

La vía paracrina estaría relacionada con el crecimiento celular normal y los procesos reparativos y es el mecanismo de acción del EGF.<sup>23</sup> La secreción autocrina, en cambio, permite que la célula pueda automodificarse, cambiando sus procesos de crecimiento normales hacia un crecimiento maligno (autónomo). Sin embargo, existen procesos que no son malignos, como es la producción de IL-2 por parte del linfocito T.<sup>25</sup>

El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) fue descubierto en 1960 por Cohén y Hevi - Moltacini, llamado así por inducir la proliferación de células basales epidérmicas, como referido previamente. El EGF es un polipéptido de 53 aminoácidos con un PM 6045 Kd, obtenido originalmente de glándulas salivares de ratón y purificado posteriormente de la orina humana.<sup>19</sup> Juega un papel importante en la regulación y la diferenciación celular, por lo que puede emplearse como un estimulador del crecimiento y diferenciación celular.

Sus receptores se encuentran en las membranas de todas las células, excepto en las del sistema Hematopoyético. En la epidermis existe una

FIG No. 1  
MECANISMOS DE ACCION DE LAS CITOQUINAS



relación inversa entre el número de receptores para el EGF y el grado de diferenciación y/o queratinización epidérmica. Así, la capa basal posee mayor número de receptores y la capa córnea el menor.<sup>24</sup>

Sus efectos biológicos *in vitro* están en relación con el incremento de la proliferación de queratinocitos del epitelio corneal, del epitelio de glándula mamaria, de células endoteliales y de fibroblastos (aumentando la síntesis proteica y de glucosa minoglicanos).<sup>24</sup>

Con relación a su efecto biológico *in vivo*, en la epidermis estimula la hiperplasia e hipertrofia, lo cual lleva a un crecimiento en el número de células mitóticas, incrementando en contenido de ADN y ARN y también la actividad de las enzimas epidérmicas.<sup>24</sup>

Desde 1988 se produce en Cuba, la crema de sulfadiazina de plata con EGF habiéndose acumulado una experiencia sobre el efecto cicatrizante de esta combinación<sup>19,20,21</sup> y también sobre las úlceras de miembros inferiores por insuficiencia venosa crónica.<sup>22</sup>

Basados en estos estudios previos, es que se propone la realización de un ensayo clínico en pacientes portadores de úlceras crónicas en miembros inferiores por esta etiología para así determinar:

El efecto cicatrizante del EGF asociado con sulfadiazina argéntica al 1 % comparado con sulfadiazina sola en las lesiones ulcerosas de miembros inferiores.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes con edad promedio de 63,35 años (4684), con lesiones ulcerosas en los miembros inferiores por insuficiencia venosa de forma ambulatoria, prospectiva y doble ciego provenientes de la consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina, Hospital Vargas de Caracas, distribuyéndose al azar en dos grupos con 10 pacientes cada uno, de ambos sexos: Un grupo A: el cual recibió crema de

sulfadiazina de plata al 1% y un grupo B, crema de sulfadiazina de plata al 1% más Factor de Crecimiento (EGF) a razón de 10 microgramos / gramo de crema.

Tanto el producto en estudio como la crema de sulfadiazina estuvieron bajo la presentación de frascos de 60 grs proporcionados por el Dr. López Aura, del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba, el cual evaluó conjuntamente la planificación y evaluación final de este trabajo. Los frascos estuvieron enumerados y marcados de modo consecutivo.

Ni los pacientes ni los tratantes conocíamos su identidad. La identificación se hizo sólo al finalizar el estudio y después de completar el análisis de los resultados. Comparamos entonces, sin saber su identificación, a la serie A y B.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1.- Pacientes portadores de úlceras en miembros inferiores por insuficiencia venosa.
- 2.- Lesión de mayor de 6 meses de evolución abierta sin haber cicatrizado, independientemente de los tratamientos utilizados.
- 3.- Pacientes con cifras normales de glicemia en ayunas.
- 4.- Pacientes no alérgicos a la sulfadiazina de plata.
- 5.- Buena cooperación y cumplimiento del tratamiento.

Todos los pacientes se sometieron a un protocolo idéntico, el cual incluía una historia clínica completa, estudio bacteriológico del rezumamiento de la úlcera y examen de la úlcera detallando localización, tamaño, forma, bordes, fondo, presencia de secreción y calidad de la piel alrededor. Además, se practicó, dibujo y foto de la úlcera, hematología completa, glicemia, urea y creatinina, proteínas totales y fraccionadas, transaminasas y fosfatasa alcalina, todos realizados al inicio y al final del estudio.

Se realizaron evaluaciones semanales, por cinco semanas

consecutivas, para observar la evolución clínica de la úlcera y precisar la presencia o no de efectos adversos atribuibles al producto. Si el paciente suspendía el tratamiento durante las dos primeras semanas se excluía del análisis de eficacia pero no del análisis de los efectos colaterales.

Los cuidados locales de las úlceras fueron igual para todos los pacientes, que consistió en la limpieza con solución fisiológica tres veces por semana luego de agregar el producto según el grupo correspondiente, posteriormente vendaje. Además, se les insistió a los pacientes en la importancia del reposo lo máximo posible, y analgésicos en caso de dolor.

Todos los pacientes permanecieron durante un período de dos semanas sin medicación, al término de las cuales comenzó el tratamiento asignado.

Dado a que se estudiaron 18 pacientes portadores de 29 úlceras de tamaños muy variables, se escogieron de forma aleatoria una úlcera por cada paciente y se determina el área de la misma previamente pesando el papel milimetrado utilizado, en el dibujo de la úlcera en una balanza Mettler H 6T con una precisión de décimas de miligramos.

Un sencillo cálculo permite la transformación del peso en miligramos del papel utilizando a área en centímetros cuadrados.

En el análisis de los resultados fueron controlados: la evolución clínica de la úlcera y los porcentajes de reducción del área de las mismas. Se consideró exitoso el tratamiento cuando las lesiones cicatrizaron o cuando estuvieron limpias con la presencia de un 50% de reepitelización de la misma y sin cambios sino hubo modificación o una re-epitelización menor del 50%.

## RESULTADOS

La tolerancia del producto fue excelente, sólo 4 pacientes refirieron ardor pasajero el aplicarse el produc-

to durante las dos primeras semanas con desaparición posterior, pero fue una molestia que no motivó al abandono del tratamiento.

En la Tabla N° 1 se observa que las series eran comparables en lo que se refiere a edad, número de pacientes, duración total de la enfermedad pero no con relación a la distribución según sexo, ya que 15 pacientes fueron del sexo femenino y 5 masculinos, representando el 75 y el 25% respectivamente.

Fueron excluidos del análisis estadístico un paciente de cada grupo, por causas desconocidas, para

quedar un total de 18 pacientes que culminaron el estudio.

En cuanto a la clasificación cualitativa de la evolución clínica, no hubo diferencia entre los dos grupos (Tablas N° 2 y N° 3).

En relación al resultado de los cultivos y antibiogramas realizados en las úlceras, podemos informar que el grupo de los gram negativos estuvieron presente en los cultivos iniciales en un 64,7% siendo el mayor representante de Pseudomona aeruginosa y en un 35,29% por los gram positivos, representados por el Staphilococcus aureus.

Y en los cultivos finales, en un paciente se obtuvo la presencia de un Proteus Rettgesi y en dos pacientes se aisló Staphilococcus epidermidis, considerado como flora normal.

#### ANALISIS ESTADISTICO

El porcentaje de reducción del área fue analizada por el método del Test de Student para muestras independientes, lo cual no mostró significancia estadística (p mayor 0,05). Al igual para el análisis de éxito o curación (entendiéndose por ésta, la evolución favorable de los parámetros evaluados en el estudio) se realizó además la prueba de Fisher con un p de 0,008235 (N.S.).

#### COMENTARIOS

Con los resultados obtenidos en nuestro trabajo prospectivo, doble ciego, no nos es posible compararlos con los datos reportados por Quiñones y colaboradores,<sup>22</sup> en donde muestran efectividad y excelente alternativa para el tratamiento de las úlceras crónicas de miembros inferiores por insuficiencia venosa del producto estudiado.

En nuestro trabajo, como lo observado tanto clínicamente y en la Tabla N° 2, se observa cierta tendencia hacia la efectividad del EGF más sulfadiazina, pero sin obtener una significancia estadística. Quizás esto sea el reflejo de una población estudiada pequeña, lo escaso del tiempo de duración del trabajo y además, la forma de realización ambulatoria del mismo, que no garantiza la realización del tratamiento a cabalidad, además de que de por sí la evaluación de una droga sobre la cicatrización de las úlceras no es sencillo. Todo lo anteriormente expuesto ilustra la necesidad de efectuar nuevos estudios para observar la significancia estadística de esta tendencia.

Hay que tener presente que los criterios subjetivos son de difícil cuantificación y por definición, no son completamente fidedignos.

Tabla N° 1

**Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y Úlceras Crónicas de los Miembros Inferiores.  
Características de los Grupos de Estudio**

Características	Grupo A	Grupo B
Edad (años)	46-84	46-81
Media (años)	62,9	63,3
Intervalo (años)	0,5 - 30	1 - 27
DTU* (años)	9,6	9,5
Sexo	60%	90%
F (%)		
M (%)	40%	10%
N° Pacientes	10	10

\* Duración total de la úlcera.

Tabla N° 2

**Porcentaje de Reducción del Area de la Úlcera expresado en "Éxito" del Tratamiento (+ 75%)**

	- 75%	+75%
Grupo A (S)	9	0
Grupo B (S+F)	6	3
P + 0,05 (N.S.)		

Tabla N° 3

**Porcentaje de Reducción del Area de la Úlcera expresado en Mejoria (+50 / -75%) y sin cambios -50%**

	+50% - 75%	+75%
Grupo A (S)	3	6
Grupo B (S+F)	4	5
P + 0,05 (N.S.)		

Los criterios objetivos no miden todo el fenómeno. Pudiera argumentarse que no se debiera determinar el área de la úlcera sino el volúmen de la misma. El hacer esto último, presenta grandes dificultades técnicas.

Nuestro estudio no muestra que existiese una diferencia significativa entre la evolución de los pacientes que recibieron EGF más sulfadiazina argéntica en relación a los que recibieron sólo sulfadiazina. Del diseño del estudio, queda claro que éste no pretende exactamente determinar si hay o no efectos favorables al EGF sobre la cicatrización de las úlceras. Lo que trata de averiguar es si la adición de éste a la conocida eficacia de la sulfadiazina, acelera significativamente el proceso de la cicatrización. En las condiciones de nuestro trabajo la respuesta es negativa.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hendricks WM, Swallow PIT: Management of stasis leg ulcers with Unna s boot versus elastic support stocking. J Am Acad Dermatol 12: 90-98, 1985.
- 2.- Alvarez O, Mertz P, Eaglstein W: Benzoin peroxide and epidermal wound healing. Arch Dermatol 119: 222-225, 1983.
- 3.- Morely de Benzaquen S, Cirrelli M, Halmi O y cols: Sulfadiazina argéntica en úlceras de miembros inferiores. Estudio doble ciego. Arch Ven Farmacol Therapeut 2: 116-119, 1990.
- 4.- Rondón L AJ y cols: Estudio comparativo de dextranómero y tratamiento convencional en úlceras de miembros inferiores. Derm Ven 18: 200-205, 1980.
- 5.- Holloway GA et al: Multicenter trial of Cadexomeriodine to treat venous stasis trial. West J Med 151: 35-38, 1989.
- 6.- Handfield SE et al: Comparison of a hydrocolloid dressing and paraffin gauze in the treatment of venous ulcers. Br J Dermatol 118: 425-427, 1988.
- 7.- Carter DM: Introduction: Biosynthetic dressing and wound healing. JAmAcad Dermatol 12 (suppl): 393, 1988.
- 8.- Mertz DM et al: Occlusive wound dressings to prevent bacterial invasion and wound infection. J Am Acad Dermatol 12: 662-666, 1985.
- 9.- Knighton D et al: Regulation of wound healing angiogenesis effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. Surgery 20: 262-269, 1981.
- 10.- Harris L y cols: Nuevas perspectivas en el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores. Derm Ven 26: 85-88, 1988.
- 11.- Jansen PAJ et al: Use of topical Ketanserin in the treatment of skin ulcers: A double - blind study. J Am Acad Dermatol 21: 85-90, 1989.
- 12.- Colgan MP, Dormandy JA, Jones DW et al: Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. Br J Dermatol 300: 972-975, 1990.
- 13.- Cheattle TR, Scott HJ, Seurr JH et al: White cells, skin blood flow and venous ulcers (Coment). Br J Dermatol 125: 288-290, 1991.
- 14.- Hertton JM, Caldwell D, Biozes D et al: Grafting of skin with cultures autologous epidermal cells. J Am Acad Dermatol 14: 399-405, 1986.
- 15.- Leigh IM, Purkis PE, Navsaria AH, Phillips TJ: Treatment of chronic venous ulcers with sheets of cultured allogenic keratinocytes. Br J Dermatol 117: 591-597, 1987.
- 16.- Phillips T, Bigby M, Bercovith L: Cultured allografts as an adjunct to the medical treatment of problematic leg ulcers. Arch Derm 127: 799-801, 1991.
- 17.- Phillips T, Leigh IM, Purkis PE et al: Treatment of skin ulcers with cultured epidermal allografts. J Am Acad Dermatol 21: 191-199, 1989.
- 18.- Brown GL, Nanney LB, Griffen J et al: Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factors. N Engl J Med 321: 76-79, 1989.
- 19.- Rothe M, Falanga V: Growth factors. Arch Dermatol 125: 1390-1398, 1989.
- 20.- Alert J, Rodríguez J, Lombardero J, Pérez R: Acción radioprotectora local de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante: reporte preliminar. Interferon Biotecnología 6: 62-66, 1989.
- 21.- Barroso M, Fonseca R, Alert J y cols: Efecto del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante sobre úlceras cutáneas: reporte preliminar. Interferon y Biotecnología 6: 57-61, 1989.
- 22.- Quiñones M, Mc Cook J, Zacca E y cols: Efecto del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante sobre las úlceras de miembros inferiores causadas por insuficiencia venosa crónica. P C M 6: 11-14, 1991.
- 23.- Katz A, Rosenthal D, Sauder D: Cell adhesion molecules. Arch Dermatol 30: 153-160, 1991.
- 24.- Cabrera R, Agar A, Le Bert M: Conceptos generales de citoquinas. Dermatología 7: 20-21, 1991.
- 25.- Cabrera R, Agar A, Le Bert M: Factores de crecimiento. Dermatología 7: 16-19, 1991.