

Trabajo de revisión

Factores de crecimiento en el tratamiento de úlceras en pacientes diabéticos. Mitos y realidades

Dr. Ignacio Escotto Sánchez,* Dr. Juan Miguel Rodríguez Trejo,**

Dr. Luis Padilla Sánchez,*** Dr. Neftalí Rodríguez Ramírez****

RESUMEN

Las úlceras neuropáticas de los pies en los pacientes diabéticos se pueden presentar hasta en 10% de ellos y tienen una recurrencia a cinco años del 70%. La infección, isquemia y trauma repetido pueden contribuir al desarrollo de úlceras crónicas en este grupo de pacientes que además presentan como característica alteraciones en los procesos básicos de la cicatrización. Una de estas alteraciones es la disminución de factores de crecimiento de las úlceras crónicas.

Se han identificado diversos factores de crecimiento en la reparación de tejidos entre los cuales se encuentra el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento tipo insulina. Estos factores se han estudiado en úlceras de pacientes diabéticos de diferentes etiologías, sin embargo, los mejores resultados han sido observados en úlceras neuropáticas.

Algunos de estos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas ha sido estudiado incluso en ensayos clínicos fase III y aceptados por la FDA para su aplicación clínica en este tipo de padecimientos. Otros como el factor de crecimiento epidermoide ha demostrado ser útil o incluso superior a otros, sin embargo, aún son pocos los estudios clínicos controlados que demuestran lo anterior.

El uso de factores de crecimiento en las úlceras neuropáticas y crónicas de diabéticos es una alternativa más en el manejo de esta compleja patología.

Palabras clave: Factor de crecimiento, úlcera, pie diabético, úlceras neuropáticas, cicatrización, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Neuropathic foot ulcers in diabetic patient can be present in up to 10% and have a recurrence at 5 years of 70%. Infection, ischemia and repeated local trauma can produce development of chronic ulcers in this group of patient who have intrinsic disturbances in wound healing. One of this disturbances are the low level of growth factors in the ulcer area.

Different growth factors involved in wound healing have been studied like epidermic growth factor, transforming growth factor - beta, fibroblast growth factor, platelet derive growth factor, and insulin-like growth factor. They have been used in patients with chronic leg or foot ulcers of different etiology, but the best results have been observed in neuropathic ulcers.

* Residente de 6º año de Cirugía Vascular y Angiología. CMN "20 de Noviembre" ISSSTE. México, D. F. Maestría en Ciencias Médicas. UNAM.

** Jefe del Servicio de Cirugía Vascular y Angiología y Profesor Titular de Curso de Posgrado CMN "20 de Noviembre" ISSSTE. México D. F.

*** Subdirector General Médico del ISSSTE. Servicio de Cirugía Experimental. CMN "20 de Noviembre" ISSSTE. México D. F.

**** Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Vascular y Angiología. CMN "20 de Noviembre" ISSSTE. México D. F.

Some of them like the platelet-derived growth factor have been used in phase III clinical trials and are accepted by the FDA for clinical use. Others like the epidermal growth factor have shown to be good in this kind of ulcers and also better than other but there is no serious clinical trials with the use of this one. The use of growth factors in neuropathic and chronic ulcers is an alternative treatment in this complex pathology.

Key words: Growth factor, ulcer, neuropathic ulcer, diabetes mellitus, diabetic foot, wound healing.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las heridas crónicas representa todo un reto para especialistas médicos y quirúrgicos. El manejo de pacientes diabéticos con úlceras asociadas con insuficiencia arterial se presenta aproximadamente de 15 a 30%, y en estos casos mediante derivaciones arteriales se ha mejorado el salvamento de extremidades en pacientes con isquemia arterial avanzada,¹⁻³ sin embargo, un número importante de pacientes persisten con heridas que no cicatrizan o con dolor que precipita la pérdida de la extremidad.^{4,5}

El origen de estas heridas es complejo y está influenciado por una variedad de factores sistémicos y ambientales. Las úlceras crónicas no cicatrizantes representan un problema importante en los pacientes con diabetes mellitus. Estas úlceras son el resultado de múltiples factores que incluye neuropatía periférica, trauma local e isquemia.¹

Las úlceras neuropáticas de los pies son un problema común en los pacientes diabéticos de larga evolución, presentándose hasta en 10 % de ellos. Estas úlceras cicatrizan lentamente debido a trauma repetido sobre ellas, el ejemplo típico son las úlceras neuropáticas. Estas últimas tienen un índice de recurrencia a cinco años de 70%.¹

Los tratamientos estandarizados para el manejo de estas úlceras incluyen desbridación mecánica, tratamiento de la infección, evitar trauma en el área afectada y revascularización de la región isquémica.⁶ De cualquier forma, la falla en la cicatrización de las úlceras puede ocurrir aun cuando se elimine la causa inicial.⁷ Esta falla en la cicatrización de las úlceras resulta en aumento de la incidencia de infección y gangrena que pueda llevar incluso a una amputación.^{2,6}

CICATRIZACIÓN Y FACTORES DE CRECIMIENTO

El examen histológico de los tejidos de heridas crónicas demuestra muy poca celularidad, pocos fi-

broblastos, escasos capilares de neo-formación y pocas células inflamatorias. Por el contrario, los tejidos cicatrizados se caracterizan por un infiltrado de mononucleares y macrófagos, fibroblastos en división y numerosos capilares (angiogénesis).⁸ La cicatrización es un proceso complejo que involucra a diferentes factores. Posterior a una lesión, una serie de enzimas séricas se activan en cascada, lo cual inicia el proceso de cicatrización. La cascada de la coagulación controla la hemorragia en el espacio de la herida. Los mismos factores que activan la cascada de la coagulación también activan el sistema fibrinolítico, el cual modula el proceso de coagulación. El sistema del complemento es activado de la misma forma, lo que resulta en formación de C5A, el cual es quimioatrayente para neutrófilos. Además la activación de la cascada de la cininas permite la formación de potentes vasodilatadores que proveen de sangre y otros factores para la cicatrización en la herida.⁸

Estas enzimas interaccionan con el ambiente local, lo cual atrae diferentes células a la herida, incluyendo plaquetas, monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales. El ambiente de la herida es regulado por productos plaquetarios durante las primeras 24 horas de la herida y posteriormente por los monocitos, que se convierten en macrófagos de la herida, influenciando condiciones en ésta hasta que cicatriza. Las plaquetas y subsecuentemente los macrófagos, liberan factores de crecimiento en la herida.

Los factores de crecimiento son polipéptidos que regulan el crecimiento, diferenciación y metabolismo de varias células, sirviendo como un mitógeno y quimioatrayente para neutrófilos y monocitos, estimulando la migración y proliferación de fibroblastos que permiten la síntesis y depósito de colágena. También son quimioatrayentes y mitógenos de células endoteliales y epiteliales.⁸

La diabetes mellitus se caracteriza por falla en la cicatrización de heridas. En este grupo de pacientes hay muchas razones por las cuales el proceso de cicatrización es interrumpido, lo que condiciona una

úlceras cutáneas no cicatrizantes. Esencialmente hay cuatro factores: 1. infección, 2. isquemia, 3. trauma repetido sobre el tejido y 4. medicamentos. Muchos pacientes tienen los cuatro problemas, lo que resulta en una interacción compleja que debe ser entendida y tratada completamente antes de que pueda ocurrir la cicatrización. Otros tienen sólo un problema que, cuando se corrige, da por resultado una cicatrización rápida.

Los pacientes con diabetes usualmente tienen los cuatro problemas, sin embargo aun cuando se consideran estos problemas, la cicatrización es difícil comparado con el grupo de pacientes no diabéticos. Este déficit ha sido visto en modelos experimentales de cicatrización en animales. Cuando se usan ratones y ratas diabéticas genéticamente, usando estreptozotocina para este fin, se observa retardo significativo en la cicatrización comparado con los controles no diabéticos. El mecanismo exacto por el cual los diabéticos no cicatrizan aún no se sabe. Hay múltiples hipótesis como la glicosilación de proteínas estructurales importantes, factores de crecimiento, disminución de la liberación de oxígeno en el ámbito periférico por el engrosamiento de las membranas basales a nivel microvascular así como el déficit en la producción de factores de crecimiento específicos o falta de disponibilidad de estos en el sitio de la úlcera.⁹⁻¹¹

Se ha identificado el papel de algunos factores de crecimiento en la reparación de tejidos.^{12,13} Entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (FCE), factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor de crecimiento fibroblástico (FCF), factor de crecimiento transformante-beta (FCT-beta) y factores de crecimiento tipo insulina I (FCI -I).

ESTUDIOS INICIALES CON FACTORES DE CRECIMIENTO

La capacidad de los factores de crecimiento para estimular la migración, mitosis y síntesis de proteínas de la matriz extracelular por fibroblastos y células epiteliales *in vitro*, llevó a la evaluación de estos factores en modelos animales. Franklin y Lynch¹⁴ fueron de los primeros en demostrar que aplicaciones tópicas repetidas de FCE acelera el cierre de heridas de espesor total en orejas de conejos. La aplicación tópica del FCE,^{15,16} del FCT-alfa,¹⁷ del FCF¹⁸ y la combinación del FCDP y FCI-I¹⁹ han sido utilizados en la estimulación de la regeneración epidérmica de lesiones dérmicas de espesor parcial o quemaduras de espesor parcial en cerdos. La inyección diaria de FCE en el tejido subcutáneo de ratas re-

virtió la inhibición de la formación de tejido de granulación con el tratamiento de metilprednisolona.²⁰ El tratamiento de heridas de piel de espesor total con FCF-β o FCDP-BB recombinantes en ratones genéticamente diabéticos disminuye el tiempo de cierre de heridas y aumenta el número de fibroblastos y capilares del lecho de la herida.²¹ Brown, et al.²² informaron un aumento significativo de la fuerza tensil en heridas de ratas tratadas con FCE en liposomas.

FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS

Resultados similares a los descritos antes en estudios en animales han sido informados en humanos. Knighton, et al.²³ fueron los primeros en informar iniciación de cicatrización de heridas después de la administración diaria de factor cicatrizante de herida derivado de plaquetas (FCHDP) en una variedad de heridas de extremidades inferiores incluyendo úlceras neuropáticas en diabéticos. En sus estudios se demostró una correlación directa entre la cicatrización de heridas y el inicio de la terapia con FCHDP autólogo.²³ Resultados similares fueron informados por Atri, et al.,²⁴ quienes usaron una preparación autóloga de FCHDP en heridas diversas. Krupski, et al., por el contrario, encontraron en un estudio con 18 pacientes, con heridas crónicas de etiología venosa, arterial y diabética, que el tratamiento con FCHDP no producía beneficio adicional por encima del que produce el tratamiento convencional de una herida crónica. Sin embargo, en su estudio se identifica un probable error estadístico tipo II (β) debido al pequeño tamaño de muestra y la estratificación de ambos grupos. Previamente se había demostrado en un estudio retrospectivo y no controlado en 71 pacientes diabéticos que el tratamiento con FCHDP no era superior al tratamiento tradicional, sin embargo, la mala metodología del estudio no permite que sea tomado en cuenta.²⁵ Stromberg, et al.²⁶ revisó la toxicidad sistémica, sensibilidad, irritación local y potencial genotóxico del Blecapermin (factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante rhPDGF-BB) concluyendo en estudios no-clínicos que los efectos adversos tras la aplicación del rhPDGF-BB eran insignificantes por lo cual era seguro para su uso tópico en clínica. De igual forma se determinó que la exposición a secreciones de tejidos crónicos no altera la cantidad, el patrón de bandeado, o la actividad mitogénica del rhPDGF-BB permaneciendo con una actividad bio-

lógica en tejidos crónicos hasta por 12 horas.^{27,28} Se ha informado cuatro ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, con control de placebos con brazos positivos paralelos para evaluar la eficacia clínica del Becaplermin (rhPDGF-BB), en los cuales se analiza un total de 922 pacientes con úlceras neuropáticas, todos los pacientes se aleatorizaron para recibir 30 o 100 µg de Becaplermin o manejo estándar de la úlcera únicamente.²⁷⁻³⁰ En tres de cuatro estudios se observó un incremento en la velocidad de cicatrización completa de las úlceras en comparación al grupo control. El 4º grupo no obtuvo diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en cada uno de los estudios se llevó una metodología de selección e ingreso de paciente diferente así como de la evaluación y medición del porcentaje de área cicatrizada de las úlceras y por consiguiente pruebas estadísticas diferentes, por lo cual podemos considerar que aún no hay un meta-análisis o ensayo clínico fase III controlado adecuado para evaluar completamente los resultados obtenidos. En los cuatro estudios se encontró 34% de recurrencia de las úlceras. A pesar de esto, el Becaplermin fue autorizado por la FDA en 1997 y es posible conseguirlo en Estados Unidos de Norte América en la presentación al 0.01% en gel.

FACTORES DE CRECIMIENTO RECOMBINANTES

Hay pocos estudios publicados con factores de crecimiento recombinantes en heridas crónicas. Brown, et al.,³¹ informaron que el tratamiento tópico de sitios donadores de piel con FCE acelera el índice de regeneración epitelial en todos los pacientes con un promedio de 1.5 días. Falanga, et al.,³² publica un estudio en el que describe el uso de EGF, en un estudio doble ciego, placebo controlado, en un solo centro, en 44 pacientes con úlceras venosas, sin obtener diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Robson, et al. y Mustoe, et al. demuestran superioridad con diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento de heridas crónicas con FCF y FCDP recombinantes, demostrando su superioridad sobre tratamientos convencionales.^{33,34,53} Brown, et al.³⁶ al igual que el grupo de Cuba³⁷ utilizan FCE cada 12 horas con una concentración de 10 µg, en sulfadiazina de plata como vehículo al 1% en úlceras superficiales de pacientes con diversas etiologías, encontrando cicatrización de heridas crónicas y justificando su uso en estudios clínicos futuros en

una población uniforme de pacientes, doble ciego y controlados.

Los estudios clínicos de factores de crecimiento aplicados a cicatrización de heridas crónicas en diabetes mellitus son escasos y controversiales. La mayoría de los estudios han usado el FCHDP homólogo, el cual contiene principalmente factor plaquetario-4, FCDP, FCT-β, FCE y péptidos relacionados-tromboglobulina-beta.³⁸ En los estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, aplicando FCHDP tópicamente, aceleran significativamente el índice de cicatrización.^{38,8} Por el contrario, el FCDP aplicado tópicamente a 25 pacientes con úlceras neuropáticas no produjo aceleración significativa en el índice de cicatrización de heridas.³⁹

Además, se ha informado que el FCF-b aumenta ligeramente pero no significativamente la cicatrización de úlceras diabéticas y venosas en estudio doble ciego y aleatorizado.⁴⁰ Jean Louis, et al.⁹ informan en un estudio piloto con FCF en úlceras de diabéticos que no hay diferencia significativa en la cicatrización de úlceras de pies de diabéticos comparadas contra placebo, explicando esta falta de efecto benéfico por el defecto tan importante que tienen los diabéticos en la cicatrización, el cual requiere probablemente de la combinación de varios factores de crecimiento, lo cual ya había sido sugerido por otros autores,⁴⁰ así como el efecto sinergista del FCE y la insulina.⁴¹

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMÓIDE

El factor de crecimiento epidermoide (FCE) es el miembro mejor estudiado de su familia. En la mayoría de las células es sintetizado como una gran molécula precursora tipo glicoproteína transmembrana de 1207 aminoácidos, la cual es dividida proteolíticamente a un fragmento activo de 53 aminoácidos (peso molecular de 6201). El FCE está organizado en tres asas unidas por puentes de disulfuro. Esta organización en tres asas es necesaria para su actividad biológica y lo distingue a los miembros de esta familia de otras de factores de crecimiento.⁴²

Los niveles de FCE en plasma no son detectables, pero las plaquetas contienen cantidades substanciales de FCE (aproximadamente 500 pmol/10¹² plaquetas). Después de la coagulación, las concentraciones de FCE alcanzan los 130 pmol/L, lo cual es suficiente para inducir la mitosis y migración celular. El FCE se sintetiza en la mayoría de los tejidos, incluyendo riñones, glándulas lacrimales, submandibulares, glándulas de Brunner, megacariocitos, y en secreciones como saliva, lágrimas y orina.⁴³⁻⁴⁵

Los efectos biológicos del FCE son mediados en células blanco por glicoproteínas transmembrana grandes y únicas (peso molecular 170 000) llamadas receptores de FCE (rFCE).⁴⁶ El receptor tiene tres regiones mayores: un dominio extracelular de 621 a.a., que contiene el sitio de unión al factor de crecimiento, la porción transmembrana hidrofóbica de 23 a.a. y el dominio citoplasmático de 542 a.a. que contiene proteínas tirocincinasa específicas. Una célula normal tiene 20 000 receptores para FCE. El FCE se une al dominio extracelular del receptor, induce un cambio conformacional que permite la dimerización del receptor y finalmente, activa a la tirocincinasa del dominio citoplasmático. Posteriormente se fosforilan proteínas celulares específicas en los residuos tirocin, lo cual causa que se activen o inactiven. Esto da inicio a una cascada de eventos que permite que la célula migre o se divida.^{43,47}

Los residuos tirocincinasa de los receptores de FCE son esenciales para la producción de los efectos biológicos del FCE en las células. La mutación de un aminoácido crucial en el dominio tirocincinasa, inactiva la actividad tirocincinasa del receptor y bloquea totalmente en efecto biológico del FCE sin alterar la capacidad del receptor para unirse al FCE.⁴⁸ La especificidad de la respuesta biológica está determinada por el dominio citoplasmático del receptor y no por el dominio extracelular de unión al factor de crecimiento.⁴³ Las células deben estar expuestas continuamente al FCE por periodos largos de tres a cuatro horas antes de que la célula entre en periodo de división celular. Las células expuestas por periodos menores de cuatro horas no completarán su división. Esto representa un mecanismo seguro para prevenir la división celular excesiva en respuesta a una liberación rápida y transitoria de factores de crecimiento.⁴³

Lynch, et al.⁴⁰ han identificado que aplicaciones únicas de FCE, FCT- β , FCI, FCDP-BB en gel, fallan en la velocidad de inicio de la cicatrización de heridas por dermatomo de espesor parcial en cerdos. El FCE no tiene efecto en la cicatrización de quemaduras de espesor parcial cuando es aplicado una vez al día.⁴⁹ En el estudio experimental de Brown et al., el FCE aplicado en liposomas (permitiendo una liberación prolongada durante cinco días) a las heridas quirúrgicas aumentó la fuerza tensil 14 días a diferencia de cuando se hacía en solución salina una sola vez.²²

Otra consideración importante es el potencial incremento de la acción de un factor de crecimiento cuando éste es administrado a la herida simultá-

neamente con inhibidores de proteasas. En el trabajo de Okamura et al., se informa un aumento significativo del peso seco del tejido de granulación de heridas abiertas de ratas cuando se aplica el FCE concomitantemente con Nafamostat, un inhibidor de proteasas séricas.⁵⁰

La concentración exógena de un factor de crecimiento también influencia el grado de cicatrización. En general, la concentración del factor de crecimiento en forma exógena que es aplicado a una herida varía en un rango entre 10 a 1000 mg/mL, lo cual es aproximadamente 1000 veces más alto que la concentración del factor de crecimiento que se necesita para estimular la síntesis de ADN o migración de células de la herida *in vitro*. La razón de porqué mayores concentraciones son necesarias no se conoce, pero debe ser a consecuencia de la difusión rápida del factor de crecimiento desde el sitio de la herida o por la destrucción proteolítica que sufre el factor.⁵¹

DISCUSIÓN

El uso de factores de crecimiento para el tratamiento de úlceras superficiales en pacientes diabéticos es limitado en nuestro medio debido al costo de los mismos, difícil accesibilidad y a la poca experiencia clínica que se tiene con ellos. Aunado a esto, los pocos estudios clínico, informados en la literatura internacional no son del todo concluyentes, algunos tienen errores metodológicos importantes; sin embargo, nos permiten visualizar que estos factores pueden ser una herramienta más y muy útil en el tratamiento de los pacientes diabéticos con úlceras de difícil manejo, ya que como hemos visto, éstos tienen alteraciones importantes en el proceso de cicatrización. En la literatura mundial se ha dado mayor énfasis a los factores de crecimiento derivados de plaquetas FCDP; sin embargo, como se puede observar en la presente revisión existen otros factores de crecimiento como el epidermoide FCE, que pueden brindar resultados igual o mejores que los informados.

No debemos olvidar que un examen clínico metódico es de gran importancia en este tipo de pacientes, con lo cual podremos determinar la etiología de la úlcera y así brindar el tratamiento más adecuado, como es el caso de los pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica oclusiva, en los cuales una derivación arterial bien indicada y realizada hará la diferencia; así mismo, el uso racional y adecuado de antibióticos y antisépticos en el caso de que la etiología sea infecciosa.

En nuestra experiencia, el FCE recombinante fue usado en dos pacientes en quienes predominaba



Figura 1.



Figura 2.

la neuropatía diabética y presentaban úlceras de presión, evolucionando de forma satisfactoria (*Figuras 1 a 4*).

Bladimires E, et al.⁵² informa un trabajo no controlado tomando como criterios de inclusión pacientes con úlceras en miembros pélvicos de diferentes etiologías para evaluar el FCDP autógeno en el salvamento de extremidad; sin embargo, la metodología empleada no nos permite tomarlo en cuenta para el análisis de la experiencia en México con factores de crecimiento.

El grupo de pacientes diabéticos con neuropatía presentan cambios circulatorios específicos como son flujo sanguíneo aumentado, fístulas arteriovenosas en el ámbito capilar, flujo máximo disminuido en la microcirculación, presión venosa elevada, calcificación de vasos arteriales distales con predo-



Figura 3.



Figura 4.

minio de las arterias interdigitales, lo cual se manifiesta clínicamente por un Índice Tobillo-Brazo aumentado (falso-positivo), en la mayoría de las veces el edema de los pies se manifiesta cuando existe una presión capilar > de 15 mmHg.⁹

La neuropatía puede presentar como máxima expresión clínica algunas características que se han englobado en un proceso degenerativo crónico denominado "neuropatía de Charcot", donde resultan las siguientes características: Aparece entre la 5ª y la 6ª década de la vida, se presenta sobre todo en pacientes insulino-dependientes con evolución de más de 12 años en promedio, es predominantemente unilateral pero en 20% puede ser bilateral, en 60% de los casos se afecta el metatarso, en 30% la unión metatarso-falángica y en 10% el tobillo. Eso asociado con trauma condiciona fracturas, subluxaciones, o dislocaciones en forma espontánea, aumentado por el efecto autonómico de la neuropatía, que incrementa el flujo sanguíneo condicionando resorción ósea, debilitando el hueso y condicionando osteoporosis, lo cual facilita las lesiones antes mencionadas. Este proceso fisiopatológico no se observa en el pie isquémico.⁵³

CONCLUSIONES

La mejor eficacia de los factores de crecimiento se ha visto en las úlceras de origen neuropático. Aún existe controversia en los ensayos clínicos, por lo cual se requieren más estudios prospectivos y con mejor metodología para poder evaluar el uso de los factores de crecimiento en el manejo de las úlceras neuropáticas de los diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wieman TJ, Griffiths GD, Polk HC. Management of diabetic midfoot ulcers. *Ann Surg* 1992; 215: 627-32.
2. Levin ME. Diabetic foot ulcers: Pathogenesis and management. *J Enterostomal Ther Nurs* 1993; 20: 191-8.
3. Harris BS, Mannick JA. Effect of arterial reconstruction on limb salvage: A ten year appraisal. *Arch Surg* 1978; 113: 1297-304.
4. Memsic L, Busuttill RW, Machleder H, Quinones-Baldrich W, Baker D, Moore W. Interval gangrene recurring after successful lower extremity revascularization. *Arch Surg* 1987; 122: 1060-3.
5. Taylor LM, Edwards JM, Porter JM. Present status of reversed vein bypass grafting: Five years results of a modern series. *J Vasc Surg* 1990; 11: 193-206.
6. Falanga V. Overview of chronic wounds and recent advances. *Dermatol Ther* 1999; 9: 7-17.
7. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patient with foot ulcers. *J Intern Med* 1993; 233: 485-91.
8. Steed DL, Golsen JB, Holloway GA, et al. Randomized prospective double blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. *Diabetes Care* 1992; 15: 1598-604.
9. Jean-Louis R, Claire PR, Jean-Pierre D, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 1995; 18: 64-9.
10. Falanga V. Growth factors and wound healing. *Dermatol Clin* 1993; 667-75.
11. Knightn DR, Fiegel VD. Growth factors and repair of diabetic wound. In: Levin ME, O' Neal LW, Bowker JH (editores): The diabetic foot. 5a ed., St Louis: Mosby; 1993.
12. Meyer-Ingold W. Wound therapy: Growth factors as agent to promote healing. *Trends Biotechnol* 1993; 11: 387-92.
13. Rothe M, Falanga V. Growth factors: Their biology and promise in dermatologic diseases and tissue repair. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1390-8.
14. Franklin JD, Lynch B. Effects of topical applications of epidermal growth factor on wound healing. Experimental study in rabbit ears. *Reconstr Surg* 1979; 339: 213-4.
15. Brown GL, Curtsinger L III, Brightwell JR., et al. Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *J Exp Med* 1986; 163: 1319-24.
16. Nanney LB. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 624-9.
17. Schultz GS, White M, Mitchell R, et al. Epithelial wound healing enhanced by transforming growth factor-alpha and vaccinia growth factor. *Science* 1987; 235: 350-2.
18. Fourtanier AY, Courty J, Muller, et al. Eye-derived growth factor isolated from bovine retina and used for epidermal wound healing in vivo. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 76-80.
19. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, et al. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7696-700.
20. Laato M, Heino J, Kahari VM, et al. Epidermal growth factor (EGF) prevents methylprednisolone-induced inhibition of wound healing. *J Surg Res* 1989; 47: 354-9.
21. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, et al. PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol* 1990; 136: 1235-45.
22. Brown GL, Curtsinger LJ, White M, et al. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF-β. *Ann Surg* 1988; 208: 788-94.
23. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, et al. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 56-60.
24. Atri SC, Misra J, Bisht D, et al. Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. *Surgery* 1990; 180: 508-12.
25. Knighton DR, Fyelling CP, Fiegel VD, Cerra F. Amputation prevention in an independently reviewed at risk diabetic population using a comprehensive wound care protocol. *Am J Surg* 1990; 160: 466-72.
26. Stromberg K, Chapekar MS, Goldman BE, et al. Regulatory concerns in the development of topical recombinant ophthalmic and cutaneous wound healing biologics. *Wound Repair Regen* 1994; 2: 155-64.
27. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of topical gel formulation of recombinant platelet-derived growth factor- BB (Becaplermin) in patients with no healing diabe-

- tic ulcers: A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-7.
28. Steed DL, The Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcer. *J Vasc Surg* 1995; 21: 71-81.
 29. Smiell JAM, Becaplermin Studies Group. Clinical safety of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. *Am J Surg* 1988; 176: 68S-73S.
 30. Wieman TJ, Becaplermin Gel Studies Group. Clinical efficacy of Becaplermin (rhPDGF-BB) gel. *Am J Surg* 1998; 176: 74S-79S.
 31. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Eng J Med* 1989; 321: 76-9.
 32. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, et al. Topical use of recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 604-6.
 33. Robson MC, Phillips LG, Lawrence T, et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg* 1992; 216: 401-8.
 34. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Ann Plast Surg* 1992; 29: 193-201.
 35. Mustoe TA, Culter NR, Allman RM, et al. A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in the treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. *Arch Surg* 1994; 129: 213-9.
 36. Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, et al. Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 189-94.
 37. Barroso MC, Fonseca R, Alert J, et al. The effect of recombinant human EGF cream on cutaneous ulcers: A preliminary report (Spanish). *Interferon Biotechnol* 1979; 6: 57-9.
 38. Holloway GA, Steed DI, De Marco MJ, Masumoto T, Moosa HH, Webster, Bunt TJ, Polansky M. A randomized controlled multicenter, dose response trial of activated platelet supernatant, topical CT-102 in chronic, nonhealing, diabetic wound. *Wound* 1993; 5: 198-206.
 39. Young MJ, Larsen J, Knowles A, Parnell L, Ward JD. The treatment of diabetic neuropathic foot ulcers with biosynthetic platelet derived growth factor (Abstract). *Wound* 1993; 5: 45.
 40. Lynch SE, Colvin RB, Antoniadis HN. Growth factors in wound healing: Singles and synergist effects on partial thickness porcine skin wounds. *J Clin Invest* 1989; 84: 640-6.
 41. Hennessey PJ, Black T, Andrassy R. Epidermal growth factor and insulin act synergistically during diabetic healing. *Arch Surg* 1990; 125: 926-9.
 42. Bell GI, Fong NM, Stempien MM. Human epidermal growth factor precursor: cDNA sequence, expression in vitro and gene organization. *Nucleic Acids Res* 1986; 14: 8427-46.
 43. Bennet NT, Schultz GS. Growth factors and healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993; 165: 728-37.
 44. Pesonen K, Viinikka L, Myllyla G, et al. Characterization of material with epidermal growth factor immunoreactivity in human serum and platelets. *J Clin Endocrinol Met* 1989; 68: 486-91.
 45. Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in mammals. *Endoc Rev* 1990; 11: 418-42.
 46. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 7709-12.
 47. Hackel PO, Zwick E, Prenzel N, et al. Epidermal growth factor receptors: critical mediators of multiple receptor pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 184-9.
 48. Chen WS, Lazar CS, Poenie M, et al. Requirement for intrinsic protein tyrosine kinase in the immediate and late actions of the EGF receptor. *Nature* 1987; 328: 820-3.
 49. Thornton JW, Hess CA, Cassingham V, et al. Epidermal growth factor in the healing of second degree burns: a controlled animal study. *Burn* 1981; 8: 156-60.
 50. Okumura K, Kiyohara Y, Komada F, et al. Improvement in wound healing by epidermal growth factor (EGF) ointment. I. Effect of nafamostat, gababexate, or gelatin on stabilization and efficacy of EGF. *Pharm Res* 1990; 7: 1289-93.
 51. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg* 1993; 166: 74-81.
 52. Bladimires E, Alvarado D, Treviño A. Protocolo de salvamento de extremidades y aplicación de factor plaquetario de crecimiento. *Rev Mex Angiol* 1995; 23: 9-14.
 53. Laig P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998; 176: 11S-19S.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Escotto Sánchez
 Mariano Escobedo # 388 Int. 202
 Col. Nueva Anzures
 11590 México, D. F.
 Tel: 5254-2285