

PENETRABILIDAD Y EFECTO HISTOLOGICO DE DIFERENTES DOSIS DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO EN QUEMADURAS

Tania González¹, Concepción Ochoa², Violeta Labarta¹, Luis C. Pérez¹, Alejandro Martínez², Luz D. López² y Pedro López-Saura¹.

¹Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Apartado 6162, La Habana 6, Cuba. ²Hospital "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

INTRODUCCION

Se ha reportado el efecto cicatrizante del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) tópico en lesiones cutáneas (1). La no penetrabilidad a sangre de esta molécula evita que se produzcan reacciones sistémicas y esto se ha demostrado en voluntarios sanos (2). En el presente estudio se analizan la penetrabilidad del EGF a partir de piel lesionada y el efecto histológico del mismo.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron muestras de suero y de biopsia de tejido de pacientes adultos quemados (15-60 años y hasta 40% de superficie corporal afectada) incluidos en un ensayo clínico multicentro, controlado, aleatorizado, a doble ciegas y estratificado según edad en niños y adultos. El ensayo tenía como objetivo fundamental la evaluación del efecto tópico de diferentes dosis de EGF humano recombinante: 2, 10 y 20 µg/g, combinado con sulfadiazina de plata (SDP) al 1% o SDP sola, en la cicatrización de las lesiones.

El tratamiento se realizó en días alternos para los cuatro grupos creados. Las muestras de sangre de 18 pacientes fueron obtenidas antes de la aplicación de la crema y 2 h después. Aproximadamente 1 mL de sangre se procesó por centrifugación para la obtención del suero y se analizó mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) con un nivel de sensibilidad de 1 ng/mL (3). Se utilizaron las pruebas pareadas de Wilcoxon y ANOVA para comparar los valores de EGF encontrados. La toma de biopsia se realizó en la primera y última curas, si la cicatrización no ocurrió antes de la quinta cura se tomó una intermedia. Se obtuvo la muestra por ponchamiento de una lesión dérmica profunda (AB) y se observó en un microscopio óptico después del procesamiento por inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los valores de EGF detectados en el suero de los pacientes se muestran en la tabla 1. No se obtuvo variación en el tiempo ($p = 0,42$) ni entre los diferentes

Tabla 1

Dosis de EGF (µg/g)	EGF en suero(ng/mL)	
	antes	a las 12 horas
0	< 1	< 1
0	< 1	< 1
0	1,27	1,51
0	1,56	1,01
0	1,2	2,11
2	< 1	< 1
2	0,91	1,57
2	< 1	1,19
2	1,69	< 1
2	2,28	4,52
10	1,72	1,69
10	1,07	< 1
20	< 1	< 1
20	< 1	< 1
20	0,91	0,47
20	1,96	1,24
20	2,17	3,16
20	< 1	2,65

grupos de dosis ($p = 0,92$). Este resultado coincide con lo reportado en voluntarios sanos (2) y en animales que recibieron EGF tópico marcado radioactivamente (resultado no publicado). De los 80 pacientes adultos incluidos, sólo en 55 fueron útiles las biopsias. No se realizó biopsia a 3 pacientes, se tomó muestra sólo en la primera cura a 20 pacientes, la muestra demasiado pequeña en 2 casos.

En la tabla 2 se presenta la distribución de pacientes biopsiados.

Tabla 2

Dosis de EGF (µg/g)	Pacientes biopsiados
0	11
2	12
10	16
20	13

En las biopsias iniciales se describen elementos característicos del proceso de cicatrización de la piel dañada. En las muestras de la última cura se describe una arquitectura epidérmica y dérmica normal. No se evidenció presencia de metaplasia. Un resultado similar fue reportado en un modelo animal en biopsias de lesiones tratadas con EGF (1).

REFERENCIAS

1. BROWN, G. L.; L. CURTSINGER III *et al.* (1986) *J. Exp. Med.*, **163**:1319-1324
2. GONZÁLEZ, T.; L. C PÉREZ *et al.* (1993) *Biotecnología Aplicada*, **10**:8
3. VÁZQUEZ, J.; M. FREYRE *et al.* (1990) *Biotecnología Aplicada*, **7**:42-51

ORAL HUMAN RECOMBINANT EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER

Tania González¹, William Haedo², Juan A. Más³, Silvia Franco⁴, Bienvenido Grá², Grisel Soto⁵, Ariel Alonso⁵ and Pedro López-Saura¹.

¹Center for Biological Research, P.O. Box 6996. ²National Institute of Gastroenterology. ³"Hermanos Ameijeiras" Hospital. ⁴"Luis Díaz Soto" Hospital. ⁵National Coordinating Center for Clinical Trials, Havana, Cuba.

INTRODUCTION

Peptic gastroduodenal ulcer is a recurrent disease with economic repercussion as it mainly affects adults during their productive years. The role of Epidermal Growth Factor (EGF) in the physiology of regeneration and protection of the digestive tract has been thoroughly studied. Oral EGF accelerates healing of gastroduodenal ulcers in animals (1, 2). However, there are no reports showing the effect of oral EGF in humans.

METHODOLOGY

An open, randomized, positively controlled trial was conducted. Inclusion criteria were: endoscopic diagnosis of duodenal ulcer, major diameter between 0.5 and 1.5 cm, age between 18 and 75 years, and written consent to participate. Patients with H₂ blockers during the pre-

vious 2 weeks were excluded. Seventy five patients were randomly distributed in three groups to receive oral human recombinant EGF in 1% carboxymethyl cellulose at two different doses (450 mg or 600 mg/day), or cimetidine. Treatment was administered up to 6 weeks. The most important assessment criteria was the proportion of patients healed after 2, 4 and 6 weeks of treatment determined by endoscopy. Biopsies were taken from 30 patients at each evaluation. One patient, erroneously included because of actually having a pre-pyloric ulcer, was withdrawn.

RESULTS

Distribution of the patients characteristics in trial groups was homogeneous. More than 50% of the patients were between 35 and 54 years old, and a predo-

Group	Patients with healed ulcer						Failures		Total
	Week 2		Week 4		Week 6		No.	%	
	No.	%	No.	%	No.	%			
A	5	20.8	13	54.1	19	79.1	5	20.8	24
B	3	13.0*	10	43.4*	17	73.9	6	26.0	23
C	11	40.7	21	77.7	25	92.5	2	7.4	27
Total	19	25.6	44	59.4	62	82.4	13	17.5	74

*Statistically significant difference with group C (p = 0.03). No. = Number