

TOXICOLOGIA GENERAL

Varios estudios de toxicidad aguda se realizaron utilizando diferentes vías de administración: crema de EGF-hr a 1mg/g combinado con SDP por vía cutánea, EGF-hr en agua estéril por vía subcutánea, endovenosa y oral (tabla 3).

Tabla 3

Modelo	Vía	Dosis	N
ratones Balb/c	cutánea	29,4 mg/Kg	10
	subcutánea	350 mg/Kg	14
	ev	350 mg/Kg	14
	oral	2,7 mg/Kg	40
ratas Sprague Dawley	cutánea	2,3 mg/Kg	10
	subcutánea	70 mg/Kg	14
	ev	70 mg/Kg	14
	oral	2,7 mg/Kg	40

La curva de incremento en peso se comportó similar a la de los animales controles. Sólo se produjo muerte de un ratón de la vía oral, en el análisis anatomopatológico se encontraron alteraciones macroscópicas en pulmón izquierdo. En el resto de los animales no se observaron signos de toxicidad. Un estudio de toxicidad

crónica se realizó aplicando crema de EGF-hr y SDP en ratas Fischer 344. Se administraron tres dosis de EGF tóxico: 5 µg/Kg, 100 µg/Kg y 1 000 µg/Kg a diferentes grupos de 20 animales durante 3 meses. Se obtuvo un 96% de supervivencia, la mortalidad no tuvo relación con el producto ensayado. No se evidenciaron cambios macroscópicos ni histológicos diferentes a los grupos controles. En un estudio de irritabilidad oftálmica en conejos Nueva Zelanda se evaluaron colirios de EGF-hr con los preservos: cloruro de benzalconio, alcohol bencílico y la combinación de alcoholes bencílico y fenilético. Todos clasificados no irritantes.

TOXICOLOGIA ESPECIAL

Las pruebas de mutagenicidad micronúcleo en médula ósea (dos inoculaciones intraperitoneales en diferentes grupos de 50, 500 y 1 000 µg/Kg de peso) y letalidad dominante (100 mg de crema EGF-hr a 10 µg/g con SDP en un área depilada durante 7 semanas y luego apareamiento) se realizaron en ratones Balb/c. No se observó incremento del porcentaje de micronúcleos, ni efecto citotóxico sobre los eritrocitos. Los parámetros reproductivos, así como el índice de fertilidad no se vieron afectados.

PROGRESOS EN LAS APLICACIONES CLINICAS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE EN CUBA

Tania González López.

División de Ensayos Clínicos y Preclínicos. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Apartado 6162, La Habana 6, Cuba.

INTRODUCCION

El efecto biológico del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) ha sido ampliamente estudiado en animales de experimentación, sin embargo hay pocos reportes de evaluación de esta molécula en humanos. Brown ha evidenciado el efecto acelerador del EGF humano recombinante (EGF-hr) a 10 µg/g combinado en crema con sulfadiacina de plata (SDP) al 1%, en la cicatrización de zonas donantes (1), y en la curación de úlceras de diferentes etiologías que no curaron con SDP sola (2).

Gotoh reportó la curación de pacientes con úlceras gástricas después de la administración endovenosa de EGF natural purificado de la orina humana (3). La epitelización temprana al aplicar EGF por vía oftálmica se

ha reportado en pacientes que fueron sometidos a cirugía de córnea (4, 5) y en defectos epiteliales corneales por trauma (6). En Cuba se han realizado ensayos clínicos utilizando las siguientes formas farmacéuticas: crema de EGF-hr combinado con SDP al 1%, crema de EGF-hr (sin combinar) y solución viscosa de EGF-hr. En esta revisión se presentan resultados clínicos obtenidos recientemente.

QUEMADURAS

En estudios previos se ha obtenido un menor tiempo de cicatrización en quemaduras tratadas con EGF-hr y SDP al 1% (7, 8). Se realizó un ensayo a doble ciego, que evaluó el efecto de diferentes dosis de EGF-hr (2, 10 y 20 µg/g) combinado en crema con SDP al 1%. La

dosis de 20 $\mu\text{g/g}$ mostró menor tiempo de cicatrización en niños, mientras que en adultos este efecto correspondió a las dosis menores, que a su vez mostraron mejores resultados en cuanto a calidad de cicatrización. Se analizaron biopsias de 55 pacientes adultos, no observándose presencia de metaplasia. Actualmente se estudia la dosis de 10 $\mu\text{g/g}$ en dos ensayos fase III. El número de incluidos hasta el momento es 165 en el ensayo de niños y 198 en el de adultos.

ULCERAS CUTANEAS

Se ha reportado el efecto cicatrizante del EGF-hr tópico a 10 $\mu\text{g/g}$ combinado con SDP al 1% al ser aplicado en úlceras crónicas o recientes de diferentes etiologías (9-11). En un estudio abierto de 24 casos con lesiones por extravasación accidental de citostáticos se evidenció curación en todos los pacientes y desaparición del dolor en los dos primeros días de tratamiento. En un ensayo a doble ciego se evaluó la combinación del EGF-hr y la SDP así como cada componente por separado, en pacientes con úlceras post-flebíticas. Aunque las diferencias no fueron significativas, se obtuvo mejor respuesta con la combinación seguida por el EGF solo, reportándose por primera vez el efecto favorable como cicatrizante del EGF no combinado.

ACNE

Teniendo en cuenta la presencia de receptores para el EGF en los elementos que componen la piel, se evaluó el efecto tópico del EGF-hr en la curación del acné activo. Se obtuvo mejoría significativa de las lesiones no

inflamatorias (comedones) y dentro de las inflamatorias: pápulas y pústulas, en el grupo tratado con EGF-hr en comparación con el que recibió placebo.

ULCERA DUODENAL

El EGF-hr administrado en solución por vía oral a pacientes portadores de úlcera duodenal, mostró un porcentaje de pacientes cicatrizados que a las 6 semanas no difirió de la cimetidina (control positivo).

REFERENCIAS

1. BROWN, G. L.; L. B. NANNEY *et al.*, (1989) *New Eng. J. Med.*; **321**:76-79.
2. BROWN, G. L.; L. III. CURTSINGER *et al.*, (1991) *Plast. Rec. Surg.*; **88**:189-194.
3. GOTOH, Y.; Y. MATSUO; S. ASAGI; *et al.*, (1992) *Jpn Pharmacol. Ther.*; **20**:S3305-3331
4. GANEM, S.; H. MONDON and G. P. DE FELICE (1992) *J. Fr. Ophthalmol.* **15**:443-447.
5. CAPOROSSI, A. and C. MANETTI (1992) *C. Ophthalmologica* **205**:121-124.
6. PASTOR, J. C. and M. CALONGE (1992) *Cornea* **11**:311-314.
7. BORGES, H.; A. MARTÍNEZ *et al.*, (1994) *Bioteconología Aplicada* (en prensa).
8. MARTÍNEZ, A.; L. D. LÓPEZ *et al.*, (1994) *Bioteconología Aplicada* (en prensa).
9. BARROSO, M. DEL C.; R. FONSECA *et al.*, (1989) *Bioteconología Aplicada* **6**:57-61.
10. BARROSO, M. DEL C.; C. DÍAZ *et al.*, (1993) *Bioteconología Aplicada* **10**:12.
11. QUIÑONES, M.; J. MC COOK *et al.*, (1991) *PCM (Venezuela)* **5**:11-4.