



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



EDITORIAL

Terapia larval en la curación de heridas

Larval therapy in wound healing

Manuel Alfonso Patarroyo ^{a,b,c}



^a Departamento de Biología Molecular e Inmunología, Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC), Bogotá, Colombia

^b Departamento de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^c Editor Asociado, Revista Infectio, Asociación Colombiana de Infectología, Bogotá, Colombia

Recibido el 15 de diciembre de 2014; aceptado el 16 de diciembre de 2014

Desde la antigüedad, poblaciones de diferente procedencia geográfica conocían las propiedades que tenían las larvas de algunos dípteros en la desinfección y curación de heridas¹. Evidencias pictóricas de estas propiedades han sido encontradas en algunas tribus Mayas de América Central y aborígenes australianos, pero el primer reporte escrito fue el publicado por el Barón D. J. Larrey, inspector general del departamento médico del ejército de Napoleón^{2,3}. En el año 1929, William Baer, un cirujano ortopédico adscrito al Hospital Johns Hopkins, reporta que el uso de larvas de la especie *Lucilia sericata* en niños con osteomielitis confiere 3 ventajas: a. desbridamiento rápido, b. reduce el recuento bacteriano, y c. disminuye el olor y la alcalinización de la superficie de la herida⁴. Este hallazgo pasó casi desapercibido ante el reciente descubrimiento de la penicilina por parte de Alexander Fleming en 1928⁵ y la producción masiva de esta.

Las estadísticas muestran que alrededor de 15.000 personas reciben tratamiento con terapia larval anualmente solo en Europa. El auge de este tipo de tratamiento ha crecido desde los años 1980 con el incremento de la resistencia a los antibióticos. El efecto benéfico de la terapia larval o de las excreciones/secreciones de estas larvas en la curación de heridas ha sido asociado a diferentes mecanismos de acción, como son:

Desbridamiento: Varias especies de larvas de dípteros son necrófagas. Esta característica facilita la remoción preferencial del tejido muerto, infectado o dañado, limpiando así los bordes y el fondo de la herida. Los mecanismos involucrados en el proceso de desbridamiento han sido ampliamente revisados en trabajos previamente publicados^{6,7}.

Efecto antibacteriano: Si bien los resultados de diferentes grupos en lo que al efecto antibacteriano se refiere han sido variados, esto parece deberse a los métodos para coleccionar las secreciones, las especies de bacteria ensayadas, las concentraciones de secreciones utilizadas y el tipo de ensayo para la determinación del efecto inhibitorio. A pesar de esto, diversas sustancias con efecto antimicrobiano han sido aisladas de las secreciones larvales, principalmente péptidos antimicrobianos como la lucifensina^{8,9} y la proteína antimicrobiana de larvas (MAMP)¹⁰. Estos péptidos han mostrado inhibir directamente la multiplicación bacteriana. Otras sustancias de las secreciones como la quimiotripsina y algunas moléculas aún no caracterizadas, tienen efecto inhibitorio sobre la formación del biofilm, y aun, la capacidad de degradarlo¹¹⁻¹⁴.

Efecto antiinflamatorio: Para explicar el efecto antiinflamatorio de la terapia larval han sido descritos diferentes mecanismos; el primero de ellos es la inhibición de la activación de la cascada del complemento de manera dosis

dependiente¹⁵. Adicionalmente, la terapia larval disminuye la secreción de elastasa y peróxido de hidrógeno (sustancias con claro efecto proinflamatorio) por parte de los neutrófilos, así como la quimiotaxis de estos al sitio de infección¹⁶. La producción de citocinas proinflamatorias también se ha visto disminuida de manera dosis dependiente ante la administración de secreciones larvales^{16,17}.

Migración de fibroblastos y angiogénesis: La migración de fibroblastos desde el borde y la dermis hacia el nicho de la herida es esencial para la formación de tejido sano. Se ha visto que las serinproteasas presentes en las secreciones larvales promueven la migración de fibroblastos¹⁸⁻²². Adicionalmente, en modelos *ex vivo*, se han demostrado los efectos proangiogénicos de las secreciones larvales²³. Los efectos proangiogénicos han sido atribuidos a aminoácidos presentes en las secreciones como la L-histidina, el ácido 3-guanidinopropiónico y el L-valinol²⁴.

En Colombia, algunos grupos vienen trabajando desde hace años en terapia larval y en la caracterización bioquímica del contenido de las excreciones/secreciones de larvas de dípteros presentes en nuestro país. En este número de *INFECTIO*, el grupo del Laboratorio de Entomología Médica y Forense, de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario, publica un trabajo en donde se evalúan las propiedades antibacterianas de extractos de cuerpos grasos y hemolinfa, derivados de la mosca *Sarconesiopsis magellanica*²⁵.

Bibliografía

1. Cazander G, Pritchard DI, Nigam Y, Jung W, Nibbering PH. Multiple actions of *Lucilia sericata* larvae in hard-to-heal wounds: Larval secretions contain molecules that accelerate wound healing, reduce chronic inflammation and inhibit bacterial infection. *Bioessays*. 2013;35:1083-92.
2. Fleischmann W, Grassberger M, Sherman RA. A handbook of maggots-assisted wound healing. New York: Thieme; 2003.
3. Larrey DJ. Observations on wounds, and their complications by erysipelas, gangrene and tetanus etc [translated from the French by EF Rivinus]. Philadelphia: Mielke and Biddle; 1832.
4. Baer WS. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg Am*. 1931;13:438-75.
5. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley HG. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet*. 1940;2:226-8.
6. Hall S. A review of maggot debridement therapy to treat chronic wounds. *Br J Nurs*. 2010;19(S26):S28-31.
7. Zarchi K, Jemec GB. The efficacy of maggot debridement therapy—a review of comparative clinical trials. *Int Wound J*. 2012;9:469-77.
8. Cerovsky V, Slavinova J, Fucik V, Monincova L, Bednarova L, Malon P, et al. Lucifensin, a novel insect defensin of medicinal maggots: Synthesis and structural study. *Chembiochem*. 2011;12:1352-61.
9. Cerovsky V, Zdarek J, Fucik V, Monincova L, Voburka Z, Bem R. Lucifensin, the long-sought antimicrobial factor of medicinal maggots of the blowfly *Lucilia sericata*. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67:455-66.
10. Zhang Z, Wang J, Zhang B, Liu H, Song W, He J, et al. Activity of antibacterial protein from maggots against *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *in vivo*. *Int J Mol Med*. 2013;31:1159-65.
11. Brown A, Horobin A, Blount DG, Hill PJ, English J, Rich A, et al. Blow fly *Lucilia sericata* nuclease digests DNA associated with wound slough/eschar and with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Med Vet Entomol*. 2012;26:432-9.
12. Cazander G, van Veen KE, Bernards AT, Jukema GN. Do maggots have an influence on bacterial growth? A study on the susceptibility of strains of six different bacterial species to maggots of *Lucilia sericata* and their excretions/secretions. *J Tissue Viability*. 2009;18:80-7.
13. Harris LG, Nigam Y, Sawyer J, Mack D, Pritchard DI. *Lucilia sericata* chymotrypsin disrupts protein adhesin-mediated staphylococcal biofilm formation. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79:1393-5.
14. Van der Plas MJ, Jukema GN, Wai SW, Dogterom-Ballering HC, Lagendijk EL, van Gulpen C, et al. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:117-22.
15. Cazander G, Schreurs MW, Renwarin L, Dorresteyn C, Hamann D, Jukema GN. Maggot excretions affect the human complement system. *Wound Repair Regen*. 2012;20:879-86.
16. Van der Plas MJ, van der Does AM, Baldry M, Dogterom-Ballering HC, van Gulpen C, van Dissel JT, et al. Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophil pro-inflammatory responses. *Microbes Infect*. 2007;9:507-14.
17. Van der Plas MJ, van Dissel JT, Nibbering PH. Maggot secretions skew monocyte-macrophage differentiation away from a pro-inflammatory to a pro-angiogenic type. *PLoS One*. 2009;4:e8071.
18. Horobin AJ, Shakesheff KM, Pritchard DI. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* larvae upon the migration of human dermal fibroblasts over a fibronectin-coated surface. *Wound Repair Regen*. 2005;13:422-33.
19. Horobin AJ, Shakesheff KM, Pritchard DI. Promotion of human dermal fibroblast migration, matrix remodelling and modification of fibroblast morphology within a novel 3D model by *Lucilia sericata* larval secretions. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1410-8.
20. Horobin AJ, Shakesheff KM, Woodrow S, Robinson C, Pritchard DI. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* larvae upon interactions between human dermal fibroblasts and extracellular matrix components. *Br J Dermatol*. 2003;148:923-33.
21. Smith AG, Powis RA, Pritchard DI, Britland ST. Greenbottle (*Lucilia sericata*) larval secretions delivered from a prototype hydrogel wound dressing accelerate the closure of model wounds. *Biotechnol Prog*. 2006;22:1690-6.
22. Wang SY, Wang K, Xin Y, Lv DC. Maggot excretions/secretions induces human microvascular endothelial cell migration through AKT1. *Mol Biol Rep*. 2010;37:2719-25.
23. Bexfield A, Bond AE, Morgan C, Wagstaff J, Newton RP, Ratcliffe NA, et al. Amino acid derivatives from *Lucilia sericata* excretions/secretions may contribute to the beneficial effects of maggot therapy via increased angiogenesis. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):554-62.
24. Góngora J, Díaz-Roa A, Gaona MA, Cortés-Vecino J, Bello F. Evaluación de la actividad antibacteriana de los extractos de cuerpos grasos y hemolinfa derivados de la mosca *Sarconesiopsis magellanica* (Diptera: Calliphoridae). *Infectio*. 2015;19:3-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.09.003>.