

Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. La terapia larval

Magda Carolina Sánchez*, Lilián Chuairé†, Raúl Narváez‡, Nidya Alexandra Segura§

Resumen

La terapia larval es una técnica que permite aplicar las larvas de algunas especies de dípteros sobre heridas crónicas o sobre focos de infección localizados, con la finalidad de restaurar el tejido afectado. La velocidad y la eficacia del tratamiento, sumadas a la casi nula pérdida de tejido sano durante el proceso de reparación tisular, han hecho de la terapia larval o biocirugía una alternativa viable para la curación de heridas asociadas con entidades como pie diabético, úlceras venosas, úlceras crónicas de la piel y quemaduras, así como de ciertos tipos de tumores benignos, abscesos y osteomielitis.

Aunque la medicina moderna ha sido, en muchos casos, reticente a la aplicación de terapias de esta índole, eventos como la resistencia a los antibióticos y las alteraciones en el proceso de cicatrización en las heridas crónicas han permitido modificar la posición inicial de muchos médicos al respecto.

Palabras clave: insectos, cirugía, terapia, historia, larva.

Abstract

Larval therapy is a technique that allows the use of larva of some diptera species on chronic wounds or localized infected focuses, in order to promote the affected tissue restoration. The

treatment velocity and efficacy, with almost no healthy tissue losses during the process, have made larval therapy (sometimes called biosurgery) a viable alternative for healing wounds associated with entities as diabetic foot, venous ulcers, cutaneous chronic ulcers and burns, and some benign tumors, abscesses and osteomyelitis.

Although modern medicine has been, in many cases, reticent on the application of this kind of therapies, events as antibiotic resistance and alterations in cicatrization process in chronic wounds, have modified the respective initial point of view of many doctors.

Key words: Insects, surgery, therapy, history, larva.

Recibido: junio de 2004

Aceptado: julio de 2004

* Licenciada en química e instructora asociada del Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Correo electrónico: mcsanche@urosario.edu.co.

† MSc, profesora asistente del Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Correo electrónico: lchuairé@urosario.edu.co.

‡ Médico, MSc e instructor asistente del Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Correo electrónico: rnarvaez@clauastro.urosario.edu.co.

§ Licenciada en biología y joven investigadora Colciencias del Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Correo electrónico: alexandrasegura@yahoo.es.

HISTORIA DE LA TERAPIA LARVAL

La utilización de larvas de insectos en la curación de heridas data de épocas inmemoriales. Sus efectos benéficos en la curación de heridas han sido reportados en libros tan antiguos como la Biblia (Job 7:5) y el *Hortus sanitatus*, manual médico publicado en Maguncia, Alemania, en 1491.

En algunas sociedades primitivas, como las tribus Ngemba de Nuevo Gales, Australia (1), y los indios Mayas en Centroamérica, se acostumbraba aplicar las larvas de ciertas moscas sobre tumores superficiales y heridas gangrenadas. Al cabo de unos días, cuando las lesiones sanaban, las larvas eran retiradas (1-2).

En 1557, Ambroise Paré, médico personal de Carlos IX y Henry II, observó los efectos benéficos de los gusanos cuando eran aplicados sobre las lesiones de los soldados heridos en combate. Según los relatos de las guerras napoleónicas (2) y de la Guerra Civil estadounidense (3), cuando los soldados llegaban al hospital después de permanecer más de siete días en el campo de batalla, sus heridas no sólo se encontraban llenas de gusanos, sino que, sorprendentemente, las zonas circundantes presentaban tejido de granulación y una regeneración de cerca de un 75% a un 80%.

Sin embargo, el verdadero pionero del uso de las larvas para el tratamiento de heridas fue William Baer, profesor de ortopedia en la Escuela de Medicina Johns Hopkins, de Maryland (4). En su época

de estudiante, durante la Primera Guerra Mundial, el doctor Baer atendió soldados con heridas que sanaron rápidamente. La característica principal de las lesiones era el estar infestadas de gusanos. Basándose en estas observaciones, el doctor Baer trató a cuatro niños con osteomielitis y a más de setenta pacientes con úlceras crónicas en las piernas (5-6). Infortunadamente, como las larvas no eran estériles, algunos de sus pacientes contrajeron tétanos. Este hecho hizo que, en los años siguientes, se dedicara a desarrollar un método eficaz para producir larvas estériles (7). Una vez lo consiguió, el uso de la terapia larval se difundió rápidamente, y existen reportes de su utilización en más de 300 hospitales de Estados Unidos y Canadá (8).

Hacia los años cuarenta, con la aparición de las sulfamidas y de la penicilina, por una parte, y de técnicas quirúrgicas novedosas, por otra, la terapia larval cayó en desuso (5, 9-10). En los años ochenta la utilización de larvas fue retomada por el doctor Ronald Sherman, de la Universidad de California, quien las aplicó en pacientes con úlceras crónicas, motivado por la escasa eficacia de los tratamientos convencionales sobre este tipo de lesiones (4). Otro factor que incidió en el retorno a dicha terapia fue la aparición de la resistencia a los antibióticos por parte de ciertas bacterias como el *Staphylococcus aureus* (11-13).

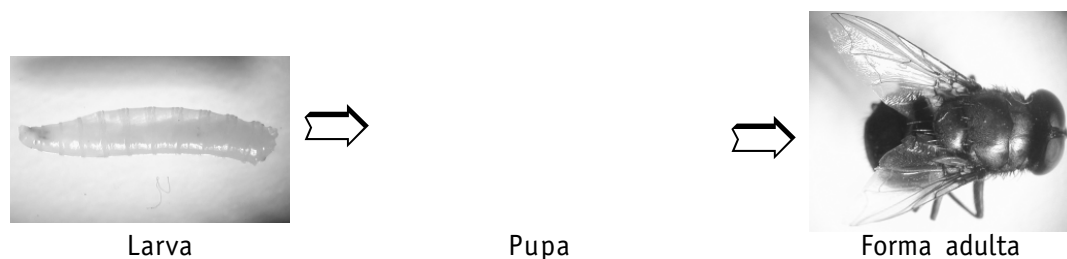
En los últimos años se ha popularizado de tal manera la terapia larval que algunas

compañías dedicadas a la producción de insumos para laboratorio están cultivando y comercializando las larvas estériles de la mosca *Lucilia sericata*, una de las especies más utilizadas en biocirugía. En la actualidad, la terapia larval es de uso habitual en países como Israel, Alemania, Suiza, Suecia, Australia, Ucrania, Tailandia, Canadá, México, Brasil y Perú (14-16).

SELECCIÓN DE ESPECIES PARA LA TERAPIA LARVAL

No todas las especies de insectos necrófagos son aptas para la terapia larval. No obstante, debido a su amplia distribución geográfica y a su eficacia terapéutica, *Lucilia sericata* es la especie necrófaga más usada en la clínica (17-18). Su ciclo de vida comprende cuatro estados: huevo, etapa larval (a su vez con tres estados o instares), pupa y forma adulta (Figura 1).

Figura 1. Ciclo de vida de *Lucilia sericata*



La mosca adulta presenta una coloración verde metálico. Esta especie es una de las primeras colonizadoras de los tejidos en descomposición. Frecuentemente la mosca deposita sus huevos en las heridas o en los orificios naturales de los cadáveres. Los huevos son de color crema, miden aproximadamente dos milímetros de longitud y siempre se agrupan para formar una masa. El primer estado se inicia entre las 18 y 24 horas después de la colonización, cuando los huevos eclosionan. La secreción de enzimas proteolíticas comienza cuando la larva empieza a alimentarse (19). Debido a su fototropismo negativo, las lar-

vas se concentran en los agujeros del cuerpo y se desplazan sobre el tejido, gracias a la ayuda de los ganchos presentes en su aparato bucal, que usualmente utilizan para alimentarse. En este momento alcanzan el segundo estado. Durante el tercer estado, de tres a cinco días de duración (varía de acuerdo con la temperatura), la larva alcanza una longitud de ocho a diez centímetros, y se convierte en pupa. En este estado no se alimentan y se esconden en la tierra, desde donde emergen como moscas adultas, en un período de dos a cuatro semanas, según las condiciones medioambientales.

Cuando se desea tratar una herida mediante la terapia larval, las larvas estériles de primer estado son depositadas sobre la lesión (20-21). Tres días después, las larvas son retiradas e incineradas con el fin de evitar contaminación.

CICATRIZACIÓN NORMAL DE LAS HERIDAS

Durante la cicatrización normal de las heridas ocurren fenómenos complejos de quimiotaxis, división celular, neovascularización, síntesis de componentes de una nueva matriz extracelular, así como de formación y remodelación del tejido cicatrizal. El proceso es regulado por la acción de ciertos mediadores solubles, como factores de crecimiento, citocinas y metaloproteinasas de la matriz extracelular (22), y culmina con la reparación de los tejidos lesionados.

El proceso de cicatrización comprende cuatro fases: hemostasis, inflamación, proliferación y remodelación. La hemostasis comienza con la aparición de la herida. Inicialmente, en el área afectada se produce vasoconstricción y después de algunos minutos ocurre la vasodilatación y la agregación plaquetaria. A continuación, las plaquetas se disgregan y comienzan a secretar diversas sustancias. Éstas incluyen mediadores necesarios para la formación del coágulo de fibrina, factores de crecimiento —factor de crecimiento plaquetario (PDGF), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento epi-

dérmico (EGF) y factor de crecimiento transformante α (TGF- α)—, así como ciertos factores quimiotácticos que atraen a los neutrófilos y a los macrófagos hacia la herida. Una vez estas células emigran hacia el sitio de la lesión, comienzan a fagocitar bacterias y a retirar el tejido necrótico. Además, inducen la formación de tejido de reparación mediante la secreción de factores como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina (HB-EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico. Los fibroblastos, además de estimular aún más este proceso inflamatorio, también secretan enzimas proteolíticas de tipo metaloproteinasas y serinproteinasas, que actúan como facilitadoras de la conducta fagocítica de los neutrófilos y de los macrófagos (23).

En la fase de proliferación, la continua secreción de factores de crecimiento y de factores quimiotácticos estimula la migración de las células epiteliales y endoteliales, de macrófagos, de queratinocitos y de fibroblastos hacia la zona de la lesión, donde estas células inician procesos de mitosis. En esta etapa, los fibroblastos secretan colágeno y elastina, así como los componentes amorfos de la matriz (24). La matriz provisional toma forma cuando aparecen nuevos vasos sanguíneos, gracias a la acción del factor de crecimiento endotelial (VEGF) (25). A continuación, el tejido comienza a sufrir un proceso de remodelación. Los fibroblastos continúan con su secreción de

los componentes formes y amorfos de la matriz extracelular, mientras que los vasos recién formados invaden la herida y se organizan en un entramado microvascular que atraviesa al tejido de granulación. A medida que se acumula el colágeno en el tejido de granulación, la densidad de la red microvascular disminuye. Por otro lado, los fibroblastos secretan metaloproteinasas y serinproteinasas, coadyuvantes en la remodelación y la formación de la cicatriz madura (26).

En este orden de ideas, la cicatrización será un proceso que equilibra la degradación de la matriz lesionada y la síntesis de nueva matriz y donde uno de los mayores protagonistas es el fibroblasto. La fase de remodelación puede durar varios meses, al cabo de los cuales aparece la cicatriz madura.

CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS CRÓNICAS

En las heridas crónicas, el proceso de cicatrización está alterado en una o más de sus fases (27), generalmente en la inflamatoria o en la proliferativa. Hallazgos recientes han demostrado que en este tipo de heridas la concentración de citocinas proinflamatorias está elevada, mientras que la actividad mitótica se encuentra disminuida con relación a la encontrada en pacientes con heridas de cicatrización normal (28-30). Otros estudios han revelado que

los radicales libres derivados del oxígeno son los responsables de fenómenos indeseables asociados con las heridas crónicas como la ulceración venosa y la resistencia a la cicatrización (31). Así es como el óxido nítrico (NO), cuando se combina con radicales libres hidroxilados, forma un compuesto llamado peroxinitrato, que causa destrucción tisular y que cuando está presente en las úlceras venosas provoca retardo en la curación, pues interfiere de modo importante con procesos como la angiogenia, la fase inflamatoria y el depósito de colágeno (32).

Otro aspecto que se debe tener en cuenta en el tratamiento de las heridas crónicas es la incapacidad de las células para responder adecuadamente a los reguladores moleculares. Las investigaciones han demostrado que los fibroblastos presentes en las úlceras de piel resistentes a la cicatrización no responden ante factores de crecimiento de tipo PDF y TGF (33). Por otra parte, las células localizadas en úlceras venosas que persisten durante tres años o más se multiplican más lentamente y algunas se vuelven senescentes (34-35).

Los hechos descritos hacen que las terapias utilizadas para la cicatrización de heridas crónicas derivadas de la diabetes, la insuficiencia vascular o la isquemia estén enfocadas hacia la eliminación de las barreras locales que impiden la reparación tisular.

Mecanismo de acción larval

En las heridas, las larvas actúan mediante la ejecución de tres funciones primordiales, a saber:

- Limpieza del tejido necrótico.
- Eliminación de bacterias y microorganismos.
- Estimulación del crecimiento del tejido de granulación.

El tejido necrótico presente en una herida crónica es generalmente el producto de un inadecuado aporte sanguíneo local. Contiene células muertas o no viables, y está asociado con material purulento, fibrina y otras proteínas. Tales características determinan que el tejido necrótico sea un promotor de la colonización de bacterias y que retarde e incluso evite la cicatrización de la herida. Las larvas necrófagas actúan mediante un proceso de digestión extracorpórea del tejido muerto. Ellas secretan enzimas proteolíticas como colagenasa, tripsina y quimotripsina, que digieren la matriz extracelular e incrementan el grado de oxigenación tisular (16-17) de manera que el tejido necrótico es eliminado.

Se ha comprobado que las larvas promueven la desinfección de las heridas por medio de dos mecanismos:

- Dentro del intestino larval se aloja el comensal *Proteus mirabilis*, que secreta ácido fenilacético y fenilacetaldehído, compuestos de reconocida acción antimicrobiana (36).

- Las larvas secretan hacia el medio ambiente externo amoníaco y algunos de sus derivados, como el bicarbonato de amonio, que elevan el pH por encima de 7, lo que permite la eliminación de las bacterias (37-38).

Una vez efectuada la limpieza y la preparación de la herida para la remodelación, son activados los fibroblastos y las células endoteliales, de modo que se forma una matriz provisional y, por lo tanto, un tejido de granulación. Estos eventos determinan tanto el progreso de la cicatrización como su culminación, representada por la curación total de la herida (39-40).

CONCLUSIONES

La terapia larval constituye una estrategia terapéutica bien documentada, destinada a solucionar problemas clínicos asociados con ciertas alteraciones moleculares y del entorno celular, que impiden o retrasan la cicatrización de las heridas crónicas. Debido a que reduce la carga bacteriana y es eficaz en el control del exudado, favorece la resolución de los procesos celulares y bioquímicos que se encuentran alterados. Las larvas no sólo digieren bacterias, sino también combaten infecciones causadas por gérmenes resistentes a los antibióticos. Adicionalmente, secretan enzimas digestivas al medio ambiente externo e incrementan el pH, de modo que permiten la oxigenación del tejido y estimulan a los

fibroblastos y a las células endoteliales con el fin de formar tejido de granulación.

La aplicación de la terapia larval presenta beneficios que la han convertido en una opción terapéutica muy valorada, pues permite una rápida eliminación de la infección, así como limpieza y control del olor eficaces. Otras ventajas son su bajo costo, la ausencia de efectos secundarios y su práctica ambulatoria. Sin embargo, a pesar de sus bondades, algunos pacientes rechazan la aplicación de la terapia, debido al escozor que producen las larvas en las heridas, o bien a una valoración psicológica negativa, por lo que ellos consideran una técnica con características estéticas indeseables. Por este motivo, es necesario informar claramente al paciente sobre los

detalles de la terapia y su probada eficacia. Igualmente, deben divulgarse sus excelentes resultados a toda la comunidad, para que ésta pueda tomarla en cuenta sin prejuicios de ninguna índole.

Otro aspecto poco difundido de la terapia larval es su aplicación en la veterinaria, especialmente en el ganado vacuno y equino. Usualmente las heridas del ganado son tratadas con antibióticos, de manera que cuando se producen fenómenos de resistencia a los antibióticos, ésta puede ser transmitida a los consumidores de carne o de leche y sus derivados. En los caballos, por ejemplo, el uso de los antibióticos contribuye a la pérdida de la flora bacteriana y como resultado produce colitis, una de las enfermedades equinas más frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dunbar GK. Notes on the Ngemba tribe of the Central Darling River of Western New South Wales. *Mankind* 1944;3(5).
2. Weil GC, Simon RJ, Sweadner WR. A biological, bacteriological and clinical study of larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infections. *Am J Surg* 1933;19:36-46.
3. Thomas S, Jones M, Shutler S, Andrews A. Making friends with maggots. *Nursing Times* 1996;92(5):76-82.
4. Sherman RA, Wyle F, Vulpe M, Leuse L, Castillo L. The utility of maggot therapy for treating chronic wounds. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49(Suppl):266.
5. Baer WS. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg* 1931;13:438-75.
6. Livingston SK, Prince LH. The treatment of chronic osteomyelitis with special reference to the use of the maggot active principle. *J American Med Ass* 1932;98:1145-7.
7. Robinson W, Norwood VH. The role of surgical maggots in the disinfection of osteomyelitis and other infected wounds. *J Bone Joint Surg* 1933;15:409-12.
8. Mulder JB. The medical marvels of maggots. *JAMA* 1989;195:1497-9.
9. Stewart MA. The role of *Lucilia sericata* meig: larvae in osteomyelitis wounds. *Ann Trop Med Parasitol* 1934;28:445-60.
10. Thomas S, Jones M, Shutler S, Jones S. Using larvae in modern wound management. *J Wound Care* 1996;5(2):60-9.
11. Thomas S, Andrews A, Jones M. Maggot are useful in treating infected or necrotic wounds. *Br Med J* 1999;318(7186):807.

12. Mumcuoglu KY, Lipo M, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Turkeltaub I. Maggot therapy for the treatment of gangrene and osteomyelitis. *Herefuah* 1997;132(5):323-5.
13. Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003;26(2):446-51.
14. Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Bichucher H, et al. Maggot therapy for the treatment of intractable wounds. *Diabetes Care* 1998;21(11):2030-1.
15. Mumcuoglu KY, Miller J, Mumcuoglu M, Friger M, Tarshis M. Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol* 2001;38(2):161-6.
16. Sherman RA, Pechter EA. Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med Vet Entomol* 1988;2(5):225-30.
17. Leclercq M. Utilisation de larves de Dipteres —maggot therapy— en médecine: Historique et actualité. *Bull Inst R Sci Nat Belg Ent* 1990; 126:41-50.
18. Vistnes LM, Lee RK, Sander GA. Proteolytic activity of blowfly larvae secretions in experimental burns. *Surgery* 1981;90(5):835-41.
19. Murdoch FE, Smart TL. A method of producing sterile blowfly larvae for surgical use. *United States Naval Medical Bulletin* 1931;27(2):406-17.
20. Simmons SW. Sterilization of blowfly eggs. *Am J Surg* 1934;25:140-7.
21. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993;165(6):728-37.
22. Slavín J. Fibroblast growth factors: At the heart angiogenesis. *Cell Biol Int* 1995;19(5):431-4.
23. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000;5(1):40-6.
24. Martin P, Hopkinson Woolley J, McCluskey J. Growth factors and cutaneous wound repair. *Prog Growth Factor Res* 1992;4(1):25-44.
25. Overall CM. Regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase expression In: Greenwald RA, Golub LM, editors. Inhibition of matrix metalloproteinases: therapeutic potential. *Ann NY Acad Sci* 1994;732:51-64.
26. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecorarp RE, Rodeheaver G. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994;130(4):489-93.
27. Barone EJ, Yager DR, Pozez AL, Olutoye OO, Crossland MC, Diegelmann RE, et al. Interleukin-1 alpha and collagenase activity are elevated in chronic wounds. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(4):1023-7.
28. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993;1:181-6.
29. Harris IR, Yee KC, Walters CE, Cunliffe WJ, Kearney JN, Wood EJ, et al. Cytokine and protease levels in healing and non-healing chronic venous leg ulcers. *Exper Dermatol* 1995;4(6):342-9.
30. Salim AS. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach. *World J Surg* 1991;15(2):264-9.
31. Abd EL, Aleen SA, Ferguson MWJ, Appleton I, Kairsingh S, Jude EB, et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms and arginase in normal human skin and chronic venous leg ulcers. *J Pathol* 2000;191(4):434-42.

32. Agren MS, Steenfos HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999;112(4):463-9.
33. Méndez MV, Stanley AC, Park HY, Shon K, Phillips T. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 1998;28:876-83.
34. Méndez MV, Raffetto JD, Phillips T, Park HY, Menzoian JO. The proliferative capacity of neonatal skin fibroblasts is reduced after exposure to venous ulcer wound fluid: a potential mechanism for senescence in venous ulcers. *J Vasc Surg* 1999;30(4):734-43.
35. Erdmann GR, Khalil SK. Isolation and identification of two antibacterial agents produced by strain of *Proteus mirabilis* isolated from larvae the screwworm. *J Med Entomol* 1986;23(2):208-11.
36. Reames MK, Christensen C, Luce EA. The use of maggots in wound debridement. *Ann Plastic Surg* 1988;21(4):388-91.
37. Fear N. The use of maggots as a new treatment in the community. *Nurs Times* 2004;100:48-50.
38. Sealby N. The use of maggot therapy in the treatment of a malignant foot wound. *Br J Community Nurs* 2004;9(3):S16-9.
39. MacDougall KM, Rodgers FR. A case study using larval therapy in the community setting. *Br J Nurs* 2004;13(5):255-60.
40. Summers JB, Kaminski J. Maggot debridement therapy for diabetic necrotic foot. *Am Fam Physician* 2003;68(12):2327-30.