



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Efecto cicatrizante de la larvaterapia comparada con la terapia  
convencional en heridas crónicas: una revisión sistemática y  
metaanálisis

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

**AUTORA:**

Benites Otiniano, Fátima Solans (ORCID: 0000-0001-9630-0849)

**ASESOR:**

Dr. Rodríguez Alonso, Dante Horacio (ORCID: 0000-0002-6662-9210)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades no Transmisibles

TRUJILLO - PERÚ

2021

## **DEDICATORIA**

Al universo, tiempo y espacio, porque gracias a esas variables y constantes a la vez es que me encuentro viva y culminando mi carrera profesional de pregrado, una gran etapa de mi vida, la cual genera una gran satisfacción personal.

A mi madre Briceyda, padre Alberto y abuelos Regulo y Julia, ya que sin ellos, su amor y esfuerzo durante 23 años, mis estudios universitarios y más importante, mi vida, no habrían sido posibles como las conozco.

A mi hermano Jesús, por su apoyo incondicional y la motivación que proyecta en mi, con cada momento juntos y cada logro suyo.

A Joseph, por ser siempre mi fortaleza en los momentos complicados, por su paciencia e impulso a mantenerme en calma y feliz.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad César Vallejo, mi segunda casa durante 7 años, por ser el espacio de mis aprendizajes y experiencias, tanto profesionales como personales.

Al Hospital Jerusalén y el Hospital Leoncio Prado, por acogerme durante mi internado, mostrarme el mundo real de la fantástica carrera de Medicina y prepararme para ejercerla correctamente.

A mi asesor Dante Rodríguez, por su constancia y tiempo dedicado a orientar el adecuado desarrollo de esta tesis.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento .....	iii
Índice de contenidos .....	iv
Índice de tablas.....	v
Índice de figuras.....	vi
Resumen .....	vii
Abstract.....	viii
I. Introducción .....	1
II. Marco teórico .....	4
III. Metodología .....	12
3.1. Tipo y diseño de investigación .....	12
3.2. Variables y operacionalización.....	12
3.3. Población, muestra y muestreo.....	13
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	14
3.5. Procedimientos .....	14
3.6. Método de análisis de datos.....	16
3.7. Aspectos éticos.....	16
IV. Resultados.....	17
V. Discusión .....	27
VI. Conclusiones .....	31
VII. Recomendaciones .....	32
Referencias.....	33
Anexos.....	44

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01. Características generales de estudios incluidos .....	21
--	----

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 01. Flujograma de fases de la revisión sistemática .....	20
Figura N°02. Gráfico de riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	24
Figura N° 03. Resumen de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	24
Figura N° 04. Diagrama de bosque de estudios para “outcome” cicatrización total en larvaterapia versus control .....	25
Figura N° 05. Gráfico en embudo de riesgo de sesgo de informe en los estudios para “outcome” cicatrizacion total en larvaterapia versus control .....	25
Figura N° 06. Diagrama de bosque de estudios para “outcome” cicatrización parcial en larvaterapia versus control .....	26
Figura N° 07. Grafico en embudo de riesgo de sesgo de informe en los estudios para “outcome” cicatrización parcial en larvaterapia versus control.....	26

## RESUMEN

El objetivo de la presente tesis fue determinar el efecto cicatrizante de la larvaterapia en el tratamiento de heridas crónicas en pacientes respecto a la terapia convencional. Los aspectos metodológicos fueron: tipo aplicada, diseño observacional retrospectivo, secundario. La muestra fueron 7 ensayos clínicos controlados aleatorizados incluidos mediante el cumplimiento de los criterios de selección, el bajo riesgo de sesgo y baja heterogeneidad entre ellos para realización de metaanálisis. Los resultados fueron: la cicatrización total de úlceras venosas y úlceras por pie diabético en la larvaterapia es mayor que en la terapia convencional (RA 0.06), pero no es estadísticamente significativo. (IC 95%;  $p=0.14$ ) La cicatrización parcial lograda con la larvaterapia es superior a la terapia convencional (OR 1.65), también con significancia estadística baja. (IC 95%;  $p=0.10$ ) La conclusión fue que la larvaterapia puede suponer una mejor cicatrización en heridas crónicas respecto a la terapia convencional, no obstante, son necesarias mayores estudios para demostrar su significancia estadística.

**Palabras clave:** Larvaterapia, heridas crónicas, cicatrización, úlceras por pie diabético y úlceras venosas.

## **ABSTRACT**

The objective of this thesis was to determine the healing effect of maggot therapy in the treatment of chronic wounds in patients compared to conventional therapy. The methodological aspects were: applied type, retrospective observational secondary design. The sample consisted of 7 randomized controlled clinical trials included based on the selection criteria, low risk of bias, and low heterogeneity to develop the meta-analysis. The results were: the total healing of venous ulcers and diabetic foot ulcers in maggot therapy is greater than in conventional therapy (AR 0.06), but it is not statistically significant. (95% CI;  $p = 0.14$ ) Partial healing achieved with maggot therapy is superior to conventional therapy (OR 1.65), also with low statistical significance. (95% CI;  $p = 0.10$ ) It is concluded that larva therapy may lead to better healing in chronic wounds compared to conventional therapy; however, further studies are necessary to demonstrate its statistical significance.

**Key words:** Maggot therapy, chronic wounds, cicatrization, diabetic foot ulcers and venous ulcers.



## I.INTRODUCCIÓN

El 2% de la población mundial padecerá de algún tipo de herida crónica en algún momento de su vida<sup>1</sup>, entre las cuales encontramos de forma más frecuente las úlceras por presión, por insuficiencia venosa, de origen arterial, úlceras neuropáticas del pie asociadas a Diabetes mellitus y posquirúrgicas o traumáticas.<sup>2</sup>

La prevalencia mundial de heridas crónicas por etiología mixta es 2.21 por 1000 personas y por úlceras crónicas en miembros inferiores es 1.51 por 1000.<sup>3</sup> La inversión monetaria principalmente dirigida hacia la amputación en pacientes con Diabetes mellitus, es de \$US 12 851 a 16 267.<sup>4</sup>

La prevalencia en Centroamérica y África norte es de 0,168 y en el Este medio de 2,324 casos por cada 1000 personas.<sup>3</sup> Irlanda reporta su demanda en costos y profesionales de salud en el manejo de entidades como: úlceras de miembro inferior en 60%, úlceras por presión en 23%, heridas agudas en 16% y pie diabético en 1%.<sup>3</sup>

En Alemania, la prevalencia de úlceras por presión fue del 21.1%, en una población de 21 574 pacientes hospitalizados, siendo estos de riesgo.<sup>4</sup>

USA reporta 6,5 millones de casos de heridas crónicas, lo que supone en términos monetarios más de \$US 25 billones por año.<sup>5</sup> Reino Unido estima sus gastos en \$US 3,4–4,6 billones por año, representando el 3% de su inversión total en salud.<sup>6</sup> Canadá, por otro lado, presenta una prevalencia de 14,1% en úlceras por presión.<sup>7</sup>

España aproxima el gasto total para el manejo de heridas crónicas en € 150 por paciente,<sup>8</sup> con prevalencia para úlceras por presión y venosas, isquémicas, y neuropáticas de 0,20%, 1% y 20% e incidencia anual de 4 por cada mil personas, 220 por cada millón y 6 por cada mil diabéticos, respectivamente.<sup>9,10</sup>

México presenta una prevalencia de 12,92% en heridas crónicas, su inversión anual aproximada es de 362 330 pesos MXN, basado en un informe de 14 unidades de 1° nivel de atención de hospitales de distintos estados.<sup>11</sup>

La prevalencia nacional en Colombia para úlceras por presión es de 2,21%, en pacientes hospitalizados aumenta siendo del 3 al 10% y una incidencia que varía entre 7,7 y 26,9%.<sup>12</sup> En Brasil, los datos son similares, pero la prevalencia se reduce a 0,6% para úlceras de pierna en general.<sup>13</sup>

Finalmente, en Perú, no existen estadísticas en heridas crónicas a nivel nacional o regional, sin embargo, en Lima, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue se presenta una prevalencia del 1.61% para úlceras por presión en los pacientes hospitalizados en el año 2017.<sup>14</sup> En el Hospital Santa Rosa se informó una incidencia de úlceras por presión del 10% cada mes, además de un gasto agregado del presupuesto de 32 000 soles en el 2019.<sup>15</sup>

El problema de investigación planteado fue: ¿Cuál es el efecto cicatrizante de la larvaterapia en el tratamiento de diferentes tipos de heridas crónicas en pacientes respecto a la terapia convencional?

La justificación de esta investigación fue la alta prevalencia de heridas crónicas<sup>1</sup>, las mismas que conllevan a necrosis y posterior resolución quirúrgica, afectando drásticamente la calidad de vida de los peruanos y su capacidad laboral.<sup>3</sup> Siendo la larvaterapia un método complementario seguro, eficaz y rentable en el tratamiento de las heridas crónicas, lo cual se sustenta en el amplio uso en EE. UU, Alemania, Reino Unido, Canadá, China, entre otros países desarrollados, y regulado por la FDA.<sup>5,6,16,17,18</sup>

El estudio y la implementación de esta terapia generaría una gran ventaja en cuanto a gastos en salud para el Perú empleados en la estancia hospitalaria, recursos humanos y materiales especializados, también brindaría beneficios respecto a la eficiencia de resolución de heridas crónicas, permitiendo a los pacientes involucrados la rápida recuperación de su actividad física habitual y una mejora considerable de su calidad de vida. Finalmente, es notable la influencia de estos efectos en la prevención terciaria, específicamente en la fase de rehabilitación.

El objetivo general fue determinar el efecto cicatrizante de la larvaterapia en el tratamiento de heridas crónicas en pacientes respecto a la terapia convencional.

Los objetivos específicos fueron:

Determinar el efecto cicatrizante total de la larvaterapia en el tratamiento de los subgrupos de interés de heridas crónicas como: úlceras de tipo venoso y úlceras por pie diabético respecto a la terapia convencional, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento.

Determinar el efecto cicatrizante parcial de la larvaterapia en el tratamiento de los subgrupos de interés de heridas crónicas como: úlceras de tipo venoso y úlceras por pie diabético respecto a la terapia convencional, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento.

## II.MARCO TEÓRICO

Los antecedentes de este proyecto referentes a la aplicación de larvaterapia comparada con terapias convencionales son los siguientes:

Siavash et al.<sup>16</sup> realizaron un ensayo con 42 pacientes, su objetivo fue evaluar la eficacia de larvaterapia (LVT) para curar úlceras por pie diabético (UPD) refractarias. La curación completa se logró en 35 pacientes (83,3%) en menos de 1 mes. 31 heridas resolvieron en  $\leq 5$  sesiones. Concluyen que la LVT es un tratamiento eficaz para las UPD atípicas, que no responden a las terapias convencionales. Los resultados son confiables ya que reportan un valor del  $p < 0,05$ .

Malekian et al.<sup>17</sup> ejecutaron un ensayo controlado aleatorio para evaluar los efectos antimicrobianos y cicatrizantes de LVT en 50 pacientes con UPD Wagner 2 y 3, infectadas. Resultando que, la LVT generó gran reducción del tamaño y del N° de heridas infectadas de 9 a 5 al 2° día comparada con el grupo de terapia convencional donde no hubo ningún cambio ( $p = 0,047$ ). Concluyeron que LVT es un tratamiento cicatrizante y antimicrobiano seguro y eficaz en UPD infectadas.

Polat et al.<sup>18</sup> se fijaron como objetivo investigar el uso de LVT en pacientes con úlceras por presión (UPP) crónicas refractarias al oxígeno hiperbárico, cierre asistido por vacío y desbridamiento quirúrgico. De 36 pacientes hospitalizados entre 2011 y 2016, 4 con comorbilidades crónicas, el 78,9% precisaron de 4-8 sesiones y el 21,1% de 8-10 para alcanzar el desbridamiento del tejido necrótico. Concluyendo que la LVT es una opción terapéutica rápida y eficaz en esta patología, con un buen nivel de confiabilidad ( $p < 0,05$ ).

Azad et al.<sup>19</sup> realizaron un reporte de casos con el objetivo de evaluar la LVT en 11 pacientes con UPD con esfacelo, obteniendo datos promedios como: el tamaño disminuyó  $3,5 \text{ cm} \pm 3$ , 100% cicatrizaron con 3 sesiones, se eliminó el esfacelo en 30 días, siendo los resultados confiables ( $p < 0,05$ ). Confirmando así el efecto beneficioso de LVT en pacientes con UPD y proponen estudios a gran escala para reforzar los hallazgos.

Sun et al. <sup>20</sup> elaboraron un metaanálisis de 12 estudios para evaluar la LVT en el manejo de heridas crónicas. Resultando que, la LVT tuvo un efecto cicatrizante positivo significativamente comparada con el TC (RR combinado 1,80) (IC del 95%: 1,24-2,60), tanto en UPD (RR 1,79) (IC del 95%: 0,95 a 3,38), como en otros tipos de úlceras (RR 1,70) (IC del 95%: 1,28 a 2,27). Por lo que concluyen que al mejorar la tasa de curación de heridas crónicas, puede ser una alternativa viable para el manejo de las mismas.

Tian et al. <sup>21</sup> ejecutaron una revisión sistemática con metaanálisis abarcando 4 estudios con la finalidad de evaluar la eficacia de la LVT en comparación con TC en el manejo de UPD. Obteniendo que, el grupo LVT fue significativamente superior al grupo control en el porcentaje de UPD que lograron la curación completa (RR = 1.8, IC del 95% = 1.07; 3.02; p = 0.03). Concluyendo así que, a pesar de ser una terapia científica y eficaz, la evidencia es muy débil para recomendarlo de forma estándar, siendo necesarios estudios grandes y tamaños de muestra mayores.

Mohd et al. <sup>22</sup> realizaron una revisión sistemática de 5 estudios, con el objetivo de explorar la efectividad de LVT en comparación con apósitos de hidrogel en la curación de heridas crónicas. Encontraron que la LVT facilitó un rápido y eficaz desbridamiento, desarrollo del tejido de granulación y una mayor reducción en el área de la superficie comparada con los apósitos de hidrogel. Concluyen que la LVT se debe considerar como un método eficaz en el desbridamiento de heridas crónicas, más aún cuando se presentan contraindicaciones quirúrgicas.

Davies et al. <sup>23</sup> en su ensayo controlado aleatorio compararon la eficacia cicatrizante del vendaje de compresión de 4 capas (4LB) y la LVT + 4LB en las úlceras venosas (UV) crónicas de pierna en 40 pacientes. Resultando: Al 4° día, reducción media del área de 3,7 cm<sup>2</sup> (50%) en 4LB y de 4,2 cm<sup>2</sup> (84%) en 4LB + LVT (P <0,001), tasa de curación en semana 12° de 73% 4LB y 78% 4LB + LVT (P = 0,664). Concluyen que la LVT mejora el desbridamiento de UV crónicas tratadas con 4LB.

Green et al. <sup>24</sup> en su revisión sistemática incluyeron 6 estudios con la finalidad de determinar el impacto de LVT en el desbridamiento de UV en comparación con otras TC. Encontraron que, la LVT desbrida a un ritmo más rápido que el hidrogel (p =

0.011,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.0039$ ). Al combinarla con la terapia de compresión se descubrió mayor efecto sobre el desbridamiento ( $p < 0.05$ ), pero, no mejoró la tasa cicatrización general ( $p = 0,54$ ,  $p = 0,664$ ,  $p = 0,02$ ), comparada con compresión sola. Concluyen que, la LVT promueve el desbridamiento rápido de UV, empero, son necesarios ensayos controlados aleatorios adicionales de alta calidad.

Contreras et al.<sup>25</sup> realizaron un ensayo controlado aleatorio para estimar la eficacia comparativa de la LVT en úlceras venosas con el método quirúrgico y sulfadiazina de plata, emplearon una muestra de 19 pacientes, durante 4 semanas. Encontraron que, el progreso del % tejido de granulación fue mayor en LVT (25 a 90%) que en el grupo control (30 a 60%), con un valor  $p < 0,05$ . Concluyen que la LVT fue igual de eficaz en el desbridamiento, reducción del tamaño y cicatrización, pero mejor en el control bacteriano.

Las teorías y conceptos bases de esta revisión sobre la larvaterapia son:

La larvaterapia se trata de la aplicación de larvas de mosca *Lucilia sericata* sobre el tejido lesionado para promover su curación.<sup>26</sup> Su eficacia se ha demostrado con una tasa de éxito del 68%<sup>26</sup>, mayoritariamente en heridas crónicas refractarias al manejo convencional, como: úlceras por presión<sup>22</sup>, neuropatía periférica diabética<sup>17</sup> y no diabética, abscesos, de origen traumático, neoplásico, quemaduras, fascitis necrotizante, infecciones del sitio quirúrgico<sup>26</sup>, éstasis venosa por insuficiencia venosa<sup>25</sup>, gangrena de Fournier<sup>27</sup>, angiopatías<sup>28</sup>, pioderma gangrenoso<sup>29</sup>, isquemia crítica<sup>19,30</sup>, úlceras por fístula<sup>31</sup> y osteomielitis.<sup>32</sup>

Sin embargo, la larvaterapia está contraindicada en: heridas secas, con comunicación a cavidades corporales, proximales a grandes vasos sanguíneos, alergia al huevo, soya, larvas de mosca, materiales usados en la esterilización.<sup>26</sup> Existen restricciones en pacientes con trastornos de coagulación o que toman anticoagulantes.<sup>33</sup>

*Lucilia sericata* mide de 10-15 mm, de la familia Calliphoridae, esta es comúnmente denominada Mosca verde, por su abdomen verde metálico.<sup>34</sup> Es más abundante en verano y se reproduce habitualmente en Latinoamérica, incluido Perú.<sup>35</sup>

El ciclo de vida de *L. sericata* inicia con la hembra adulta, que a sus 2 a 4 semanas está en su período más fértil y deposita de 2000-3000 huevos de 2 mm directamente sobre la fuente de alimento, en 18-24 horas eclosionan, dando larvas estadio I, en 60 horas encontraremos larvas II y en las 60 horas sucesivas, larvas III; éstas son las usadas en LVT; miden 8-10 mm, posteriormente en 48 horas serán pupas, dentro de 3 a 4 semanas serán moscas adultas nuevamente y morirán en 6 semanas.<sup>35</sup>

Los mecanismos de acción de la LVT son múltiples. El desbridamiento es uno de los principales, que se da mediante la secreción y excreción de enzimas digestivas proteolíticas, como: arginasa, leucina aminopeptidasa, colagenasa y proteasas, estando el tejido desvitalizado licuado la larva lo absorbe, esto se evidencia en el aumento de exudado y su olor específico.<sup>36</sup>

La LVT posee además mecanismos antibacterianos que se explican primero por la ingestión del tejido necrótico lo cual genera que las bacterias se lisen en el tracto digestivo. Segundo, por las sustancias en las secreciones como: péptido de defensina, la lucifensina I y II; que actúan mediante la formación de canales iónicos, provocando la salida del citoplasma bacteriano en Gram-positivas; la lucilina sobre bacterias Gram-negativas multirresistentes y sin actividad hemolítica en el humano, finalmente la proteína antibacteriana de gusanos por la interacción con la membrana celular bacteriana y posterior aumento de su permeabilidad.<sup>37</sup> Y tercero por su gran espectro antibacteriano: estafilococos y estreptococos estándar, resaltamos a *Staphylococcus aureus metilino resistente* (SAMR)<sup>38</sup> y *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>25</sup>

Su actividad antibiofilm se sustenta en sus secreciones que actúan selectivamente dependiendo de las cepas. Mediante la degradación de la adhesina intercelular de polisacárido, la proteína asociada a la acumulación y la actividad ADNasa de las secreciones.<sup>39</sup> Cabe destacar el efecto sinérgico con los antibióticos al provocar la mayor exposición de las bacterias, demostrado por la erradicación con dosis subinhibitorias.<sup>39</sup>

La actividad de formación del tejido de granulación se da por acciones mediadoras como: atracción de queratinocitos, fibroblastos y endotelio microvascular, aumento de

fagocitosis y hemostasia, mayor presión de oxígeno, movimiento de contoneo promotor de neoangiogénesis<sup>40</sup>, sustancias alcalinas, proteasas estimulantes de la remodelación de matriz extracelular, lisis de fibrina, liberación de fibronectina, generando finalmente la cicatrización por epitelización, remodelación y regeneración de tejidos.<sup>41</sup>

Por último, la LVT posee también actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora, procoagulante, antitumoral y antiateroesclerótica.<sup>37</sup>

Actualmente existen dos métodos de aplicación de LVT, se debe primero interrumpir la aplicación de antisépticos, 24 horas antes y untar crema cicatrizante con zinc.<sup>42</sup>

La aplicación directa, se inicia con la limpieza de la herida con NaCl 0,9%, se colocan apósitos perimetrales para evitar el escape de las larvas y proteger la zona circundante. Se aplican 5-10 larvas/cm<sup>2</sup>, se cubren con gasas y se fijan.<sup>42</sup> Esta es la opción más indicada para lesiones extensas e irregulares y muestra mayor efectividad sobre el tejido necrótico.<sup>42</sup>

El apósito larval de nylon, con larvas encapsuladas y un polímero de poliuretano hidrofílico dentro. Se aplica en contacto con la herida y finalmente se protege y fija.<sup>42</sup>

El tiempo óptimo de aplicación es 3 a 4 días, aunque por temas de seguridad para larvas libres es 1-2 días y apósito larval 2-3 días, con inspecciones seriadas diarias. El tratamiento suele durar entre 1 y 3 semanas, pero si el contenido necrótico continúa siendo excesivo se ejecutan las repeticiones necesarias.<sup>43</sup>

La desaparición del mal olor se da a las 24 horas generalmente y la presencia de tejido de granulación en 2 - 3 semanas.<sup>43</sup>

La LVT ha evidenciado ser segura e incluso más efectiva que las terapias convencionales.<sup>44</sup> Es relativamente rentable<sup>45</sup>, su costo es solo un poco más de la mitad que el de la terapia convencional<sup>46</sup> y supone beneficios como un N° reducido de camas hospitalarias ocupadas,<sup>47</sup> y prevención de amputaciones.<sup>48</sup>



La larvaterapia posee escasos efectos adversos e inconvenientes, algunos de ellos son: dolor que remite con analgésicos, irritación de piel sana provocada por el posible escape de las larvas sino se realiza un buen fijado, problemas estéticos y psicológicos<sup>49</sup>, diseminación de infección o hemorragia, aunque se sugiere que esta es causada por la gravedad de la herida y no por LVT,<sup>50</sup> eficiencia logística estricta para mantener su viabilidad.<sup>49</sup>

Por lo ya mencionado la larvaterapia es ampliamente recomendada para el manejo de las heridas crónicas, las cuales son aquellas que para finalizar el proceso de cicatrización ocupan más de 3 semanas, lo realizan por segunda intención y están colonizadas por microorganismos, sin embargo, actualmente no existe un consenso sobre la definición exacta.<sup>51</sup>

Las principales causas de heridas crónicas son: úlceras de tipo venoso, úlceras por presión, úlceras por pie diabético y secundarias a isquemia arterial. Su reparación es interrumpida y desordenada, por lo que no ofrece un resultado anatómico-funcional sostenido y predispone la progresión neoplásica. Se propicia un alto en la etapa inflamatoria y se auto perpetúa, por lo que son incurables a pesar del buen manejo. Además existen factores que dilatan la cicatrización como: enfermedades crónicas, insuficiencia vascular, diabetes, desnutrición, envejecimiento, lesión por isquemia-reperusión reiterada por hipoxia local, colonización bacteriana y factores locales como: presión, infección y edema.<sup>52</sup>

Posteriormente, se da un daño tisular que genera un alto y alargado estado inflamatorio que abarca: gran infiltración de neutrófilos, especies reactivas de oxígeno y enzimas destructivas que causan daño directo a la membrana extracelular y membrana generando muerte celular prematura. Además, los neutrófilos liberan serina proteasas como la elastasa; que deteriora factores de crecimiento y metaloproteinasas que inactivan componentes de membrana extracelular, así se altera la migración celular, la multiplicación de fibroblastos y producción de colágeno.<sup>52</sup>

La cicatrización normal y exitosa de las heridas se da mediante tres fases:

Inflamación; la lesión propicia instantáneamente la formación de un tampón momentáneo de fibrina que evita la continuación del sangrado y sirve de base para la migración de leucocitos, queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales y producción de factores de crecimiento, a la vez se da un vasoespasmo del área de injuria que dura de 5 a 10 minutos, seguido de una vasodilatación responsable de hiperemia y edema locales. Posteriormente se producen la agregación y desgranulación plaquetaria, gracias a la exposición del subendotelio, el colágeno y el factor tisular. Los neutrófilos reclutados inician la fagocitosis, liberan EROS y proteasas locales antibacterianas y debridadoras, propician la quimiotaxis con posterior liberación de citocinas proinflamatorias. Al pasar 3 días se aúnan los macrófagos quienes además generan la proliferación celular y síntesis de MEC.<sup>53</sup>

Proliferación; se da entre 3 a 10 días después de la lesión y dura semanas. Los componentes son: TGF-beta (1,2 y 3), interleucinas y factores de angiogénesis. Se da la proliferación de los fibroblastos y células endoteliales gracias a la angiogénesis mediada por hipoxia local, VEGF, PDGF, serina proteasa trombina y factor de crecimiento de fibroblastos básico, y vasculogénesis por el reclutamiento de células progenitoras endoteliales donde participan el óxido nítrico, VEGF, MMP-9 y factor 1-alfa derivado del estroma. En la epitelización intervienen las células progenitoras epiteliales de los folículos pilosos y glándulas sudoríparas que se diferencian en queratinocitos locales, que migran a la herida y se detienen al contacto entre ellos. Finalmente, se da la formación del tejido de granulación, gracias a los fibroblastos y su síntesis de colágeno tipo 3, glicosaminoglicanos y fibronectina provisionales, hasta agregarse también granulocitos, macrófagos y capilares.<sup>54</sup>

Remodelación; empieza el día 21 y dura hasta 1 año. Se da la maduración de la herida por: cambio de colágeno tipo 3 a tipo 1 que requiere de oxígeno y vitamina C, aumentando así la resistencia a la tracción, las MMP remodelan el microambiente, la migración, proliferación celular y angiogénesis. Sucede también la contracción de la herida por: diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos gracias a TGF-b1, los mismos que sintetizan el colágeno tipo 1-6, glicoproteínas y los proteoglicanos, poseen alfa-actina para generar la tracción y cierre de la herida. Posteriormente, se da la

apoptosis de fibroblastos, cese de angiogénesis y metabolismo lo que genera un cierre completo y restauración mecánica, aunque con defectos. Finalmente, se forma el tejido cicatricial, que no posee folículos pilosos ni glándulas sudoríparas.<sup>53,54</sup>

### III. METODOLOGÍA

**3.1. Tipo y diseño de investigación:** Tipo aplicada, diseño observacional retrospectivo y secundario.

#### **3.2. Variables:**

**Variable independiente:** Agente cicatrizante.

-Larvaterapia. (Larvas de mosca *Lucilia sericata*).

-Terapia estándar: cualquier tratamiento para heridas crónicas antes mencionadas recomendadas por la Wound Healing Society (WHS) descritas en Chronic Wound Care Guidelines.<sup>55</sup>

P: pacientes con heridas crónicas (úlceras venosa y úlcera por pie diabético).

I: larvaterapia.

C: terapia convencional (tratamiento estándar).

O: efecto cicatrizante.

S: ensayos clínicos controlados.

**Variable dependiente:** Efecto cicatrizante.

-Nº (%) de heridas cicatrizadas total o parcialmente.

-Cicatrización total: 100% de reducción del área de superficie de la herida.

-Cicatrización parcial:  $\leq$  a 50% de reducción del área de superficie de la herida.

**Variable interviniente:** Tiempo de seguimiento.

-Cicatrización total: tiempo mínimo de 3 a 6 meses.

-Cicatrización parcial: tiempo mínimo 4 a 6 semanas.

### **3.3. Población, muestra y muestreo**

**Población:** Estudios de investigación extraídos de las siguientes bases de datos: Pubmed, Embase, Cochrane, ScienceDirect, Scielo y Scopus, sobre larvaterapia en heridas crónicas.

#### **Criterios de inclusión:**

- Año de publicación: desde el año 2000 al año 2021.
- Estudios de tipo: Ensayos clínicos controlados.
- Población: personas con heridas crónicas: Úlceras de tipo venoso y úlceras por pie diabético.
- Uso de larvaterapia y terapias convencionales como: Desbridamiento quirúrgico, uso de suero salino fisiológico, oxígeno hiperbárico, vendaje compresivo de cuatro capas, sulfadiazina de plata, apósito de espuma con liberación de plata, entre otros...
- Resultados enfocados en: N° de heridas cicatrizadas y tiempo de seguimiento para cicatrización.
- Haber sido considerados en otras revisiones sistemáticas pasando control de calidad.

#### **Criterios de exclusión:**

- Año de publicación: previos al año 2000.
- Estudios de tipo: Revisiones sistemáticas, metanálisis, cohortes, serie de casos, casos y controles y reportes de casos.
- Heridas agudas.
- Uso solo de terapias convencionales, o solo de larvaterapia.
- Resultados no enfocados en: N° de heridas cicatrizadas y tiempo de seguimiento para cicatrización.
- No haber sido considerados en otras revisiones sistemáticas pasando control de calidad.

**Muestra:** fueron todos los artículos seleccionados que pasen por las etapas de recolección y selección final en base a los criterios de selección, mencionados anteriormente.

**Muestreo:** tipo no probabilístico intencional.

### **3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Las fuentes de recolección fueron bases de datos como: Pubmed, Embase, Cochrane, Scielo y Scopus.

La técnica empleada fue la revisión bibliográfica electrónica, usando los siguientes descriptores MeSH para los términos en inglés:

**Maggot debridement therapy AND chronic wound management.**

Y para la búsqueda en español el DeCS con los siguientes términos:

**Larvaterapia Y manejo de heridas crónicas.**

El instrumento de recolección de datos fue una hoja de selección de artículos (ANEXO N° 01) de elaboración propia, que fue evaluada por un docente de la UCV experto en metodología de la investigación.

### **3.5. Procedimientos**

El protocolo<sup>56</sup> se elaboró previo al inicio del desarrollo de esta revisión sistemática, siguiendo la lista de verificación de Prisma<sup>57</sup> para el registro en PROSPERO.

La pesquisa de estudios fue realizada en las bases de datos ya mencionadas mediante las palabras claves determinadas anteriormente, estuvo a cargo del autor.

Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

#1 MeSH descriptor Debridement explode all trees

#2 (debrid\* or slough\* or deslough\*):ti,ab,kw

#3 MeSH descriptor Larva explode all trees

#4 (larva\* or maggot\* or biosurgery or bio-surgery):ti,ab,kw

#5 (wound\* NEXT (irrigat\* or cleanse\*)):ti,ab,kw

#6 MeSH descriptor chronic wound explode all trees

# (chronical injury\* or wounds\* or trauma\*): ti,ab,kw

El flujograma de fases de la revisión sistemática se elaboró al terminar la selección de artículos. Posteriormente, los títulos y resúmenes fueron obtenidos y examinados, se obtuvieron los artículos de texto completo y se ingresaron a una base de datos de características generales de los estudios en Excel 2016, para poder evaluarse mejor. Los estudios fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión, considerando el año de la publicación, tipo de estudio, tipo de población, tratamientos empleados, tipificación de resultados y control de calidad, fue realizado por el autor y un docente de la UCV.

Los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad se ingresaron a una tabla resumen de características generales de los estudios incluidos. Además, se elaboró una base de datos en Excel 2016 para la evaluación de la información basado en el manual Cochrane<sup>58</sup> que incluye la extracción de datos del PICOS de cada estudio. Además, con esa información se elaboraron hojas de selección de los artículos incluidos. (ANEXO N°01).

La herramienta de la Colaboración Cochrane<sup>58</sup> encontrada en la caja de herramientas de RevMan V. 5.4.1 fue utilizada para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales, que incluyó sesgos de: selección, realización, detección, desgaste, notificación y otros sesgos, y se presentaron las figuras gráfico y resumen de riesgo de sesgo de los estudios agrupados, el autor y un docente de la UCV lo realizaron de forma independiente.

La heterogeneidad de los resultados fue evaluada para decidir la realización del metaanálisis, mediante el  $I^2$  hallado a través del riesgo relativo del evento (curación) en el grupo control (terapia convencional) y el grupo intervención (larvaterapia).

Posteriormente los resultados se extrajeron y presentaron en las tablas de resultados generadas a través de RevMan 5.4.1, acordes a los objetivos y variable de efecto cicatrizante total o parcial, fue ejecutado por un docente de la UCV capacitado en ello.

Además el análisis de los datos se realizó según lo descrito en la sección siguiente. La interpretación y discusión se desarrollaron, resumiendo los hallazgos principales, estableciendo su relevancia y se describieron las limitaciones de la revisión. Finalmente, las conclusiones más importantes se redactaron acorde a los objetivos propuestos y de igual forma las recomendaciones para tener en cuenta en las futuras revisiones.

### **3.6. Método de análisis de datos estadísticos**

Los resultados para la revisión sistemática se sistematizaron en Excel 2016, mientras que para el metaanálisis RevMan V. 5.4.1 mediante tablas y gráficos de acuerdo a las características de la variable dependiente.

Los resultados dicotómicos (N° de heridas cicatrizadas) se presentaron como riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95%, de riesgo fijo; mostrando cuántas veces más o menos el resultado de interés (curación) ocurre en el grupo de tratamiento versus el control; y se presentaron los diagramas de bosque (forest plot) para cada resultado del metaanálisis.

Además, se evaluó la presencia o no de sesgo de publicación/informe de los estudios incluidos y se elaboraron los gráficos de embudo para cada resultado.

### **3.7 Aspectos éticos**

Esta investigación es una revisión sistemática, por lo que, no implica recopilar información de terceros, ni es necesario realizar solicitudes a instituciones, tampoco se estableció contacto con personas. No se declaran conflictos de intereses. Finalmente, se consideró el código de ética de la investigación.



#### IV. RESULTADOS

En el proceso de búsqueda inicial se recabaron 263 estudios procedentes la mayor parte de la base de datos Scopus. Los artículos duplicados fueron eliminados y quedaron como tentativos 163 estudios. Posteriormente se procedió con la verificación del acceso a los textos completos y 13 de ellos se encontraban totalmente restringidos, por lo que fueron descartados también. Finalmente, se excluyeron 119 artículos ya que los descriptores en el título y/o resumen con los que se encontraron no pasaron la comprobación de pertinencia del motivo real de búsqueda. Es así como el proceso de recolección resultó en 31 estudios tentativos a ser incluidos en la revisión sistemática previa evaluación de criterios, luego del proceso detallado en el flujograma de selección de estudios (Figura N° 01) se consideraron como incluidos en base al cumplimiento de los criterios de inclusión solo a 7 estudios.

Los 7 ensayos seleccionados presentaron ciertas características generales las cuales se organizaron en una base de datos (Tabla N° 01). Respecto al país de publicación; destacó Reino Unido con 3 ensayos provenientes, siguiéndole con 1 ensayo cada uno Israel, Francia, Canadá y México. Según el año de publicación, se encontraron 2 estudios del años 2000 y 2 del año 2014, siendo estos los años de mayor incursión en la investigación sobre larvaterapia, de acuerdo a la presente búsqueda, también se encontró 1 del año 2009 y 1 del año 2012, además destacamos como más antiguo el año 2000; concordando con uno de los criterios de inclusión; y el más actual del año 2016. Todos los estudios seleccionados fueron de tipo de diseño ensayos clínicos, respetándose el criterio de inclusión, siendo así mismo el tipo de recolección de datos en todos la observación de campo. El N° de participantes osciló entre 12 en el estudio de Wayman et al<sup>77</sup>; siendo este el de menor peso; a 267 en el de Dumville et al <sup>75</sup>; y este el estudio con mayor muestra. En relación a la edad promedio de los participantes incluidos en los estudios, la mayor fue de 77 años y la menor de 20 años. El tiempo promedio de seguimiento homogeneizado para términos del metaanálisis fue de 3.7 meses, oscilando entre el mínimo de 1 mes y el máximo de 12 meses, siendo este una de las variables de esta revisión. Por otro lado, el tipo de herida crónica estudiada en 6 de los ensayos incluidos fue úlceras venosas, encontrando en solo uno de ellos

presente a las úlceras por pie diabético. El tipo de intervención sería una de las características generales con mayor relevancia, en relación a ello se encontró que 4 tuvieron como intervención tipo terapia convencional en el grupo control al hidrogel, 1 de ellos al 4LB, y otros 2 al desbridamiento quirúrgico, combinandolo uno de ellos además con hidrogel. Respecto a los resultados que cada estudio planeó encontrar, destacan como más repetitivos el área de superficie y la profundidad de la herida, el % de esfacelo y el tiempo para curación.

El análisis de riesgo de sesgo fue otra de las fases principales, el cual se representa mediante un gráfico y un resumen (Figura N° 02 y N°03). Resultó que, ninguno de los 7 estudios obtuvo menos de tres casilleros verdes, significando bajo riesgo de sesgo, lo cual los dejaría aptos para proseguir con su análisis. Solo el estudio de Wayman et al<sup>77</sup> obtuvo 3 casilleros rojos, suponiendo alto riesgo de sesgo en las categorías de cegamiento y otros riesgos, siendo este el bajo número de participantes, lo que disminuye su peso en el metaanálisis. El ensayo de Opletalová et al<sup>73</sup> obtuvo bajo riesgo de sesgo en todas las categorías, siendo el de mejor calificación, excepto en la de datos de resultados incompletos, ya que no reporta el área de superficie final de las heridas. Por otro lado, la categoría que más obtuvo valoración de riesgo alto, siendo esta en 6 de los estudios fue la de cegamiento de participantes y personal, significando un riesgo de desarrollo, siendo esto comprensible ya que al ser la aplicación de la LVT o la TC directamente sobre los participantes, y permaneciendo allí, dificulta en gran medida establecer de forma segura un verdadero cegamiento, de igual forma para el personal quien aplica el procedimiento directamente. La única categoría que obtuvo calificación de bajo riesgo en todos los estudios fue la de reporte selectivo, ya que en todos los estudios se mantuvo clara y concordante la planificación de los resultados a extraer y el cumplimiento del reporte final de los mismos. Finalmente, se observó que solo dos categorías obtuvieron riesgos de sesgo no claros en 2 estudios (Contreras, et al<sup>25</sup> y Mudge, et al<sup>72</sup>), siendo estas generación de secuencia aleatoria y ocultación de la asignación, ya que no se mencionó detalladamente como se lograron estos dos procedimientos y eso dificulta su evaluación y la afirmación de que estuvieron correctamente implementadas.

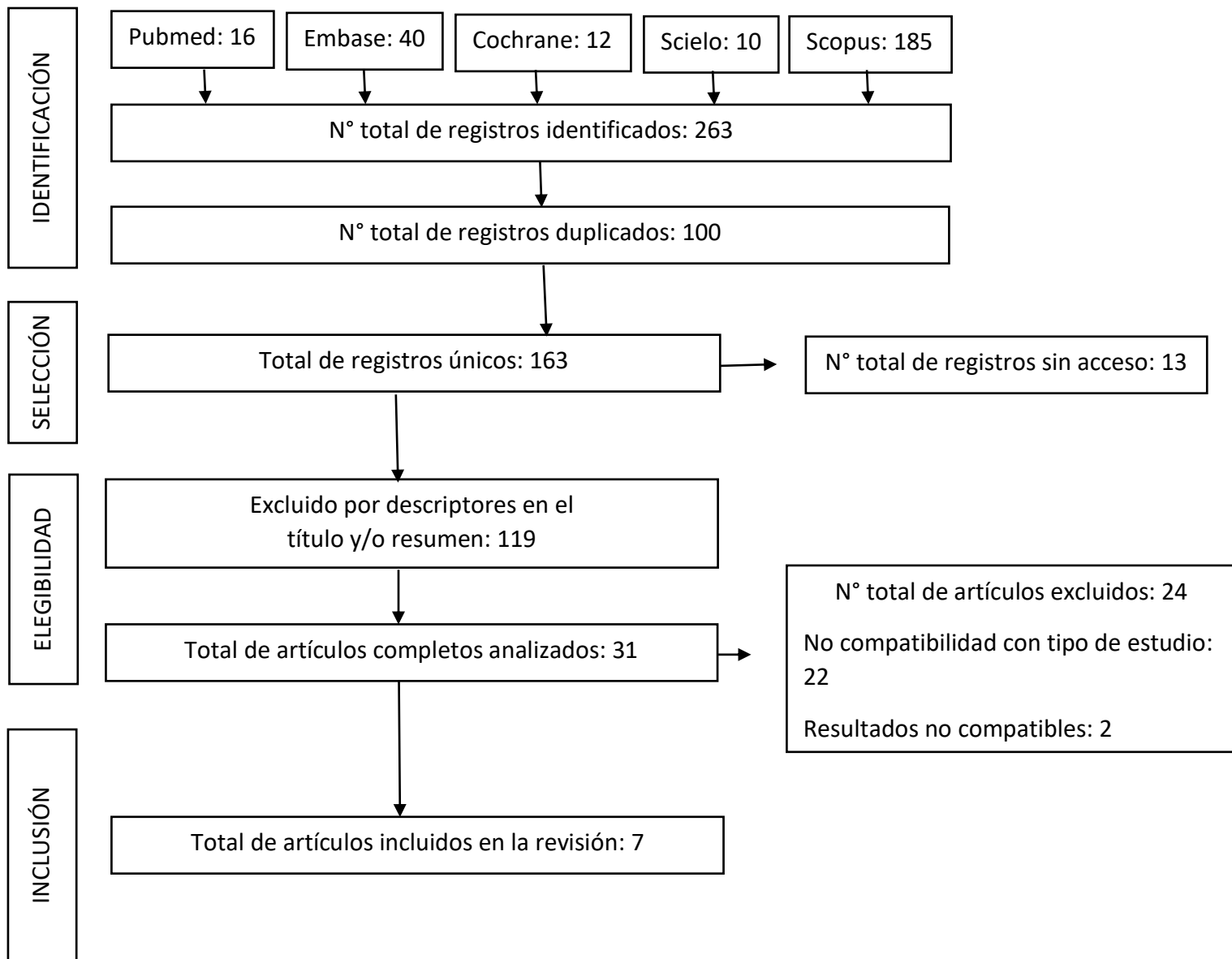
De acuerdo a los objetivos de la presente revisión sistemática se encontraron los siguientes resultados, los cuales se mencionan según cada objetivo específico:

**Objetivo específico N° 1: Determinar el efecto cicatrizante total de la larvaterapia en el tratamiento de los subgrupos de interés de heridas crónicas como: úlceras de tipo venoso y úlceras por pie diabético respecto a la terapia convencional, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento.**

Existe homogeneidad porque su  $I^2$  es menos de 30%, el efecto no es significativo porque tiene 0.14 ( $p \leq 0.1$ ). Los puntos del efecto de 2 de los estudios de Dumville et al<sup>75</sup> y Markevich, et al<sup>79</sup> van a favor mínimo de la larvaterapia, el ensayo de Davies et al<sup>23</sup> se inclina a favor del control y el de Wayman et al<sup>77</sup> es neutro (Figura N° 03). Por lo tanto, hay eficacia muy leve de la larvaterapia respecto al control pero no significativo. El sesgo de publicación es posible porque hay una asimetría pero no se puede asegurar ya que hay pocos estudios (Figura N° 04).

**Objetivo específico N° 2: Determinar el efecto cicatrizante parcial de la larvaterapia en el tratamiento de los subgrupos de interés de heridas crónicas como: úlceras de tipo venoso y úlceras por pie diabético respecto a la terapia convencional, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento.**

Existe homogeneidad porque su  $I^2$  es 0%, el efecto no es significativo porque tiene 0.10 ( $p \leq 0.1$ ). Los puntos del efecto de los 3 estudios van a favor pequeño de la larvaterapia. Por lo tanto, hay eficacia de la larvaterapia respecto al control y es significativo en pequeña magnitud (Figura N° 05). El sesgo de publicación es posible porque hay una asimetría pero no se puede asegurar ya que hay pocos estudios (Figura N° 06).



**Figura N° 01. Flujograma de fases de la revisión sistemática.**

**TABLA N° 01. Características generales de estudios incluidos.**

N°	Autor(es). Año. País	Edad (años)	n	Diseño	Recolección de información	Duración del seguimiento	Tipo de HC	Intervención	Resultados
1	Wayman, et al. <sup>77</sup> Reino Unido. 2000.	54 (40- 75) -58 (48-72)	12 pacientes LVT (n=6) TC (n=6)	EC	Observación de campo.	5 meses	UV	LVT TC (hidrogel)	-Superficie de la herida inicial. -Proporción de la herida con esfacelo -Duración de la herida -N° de visitas para curación -Tiempo de cuidados de enfermería -Costos de cuidados de enfermería -Costos de apósitos -Costos de larvas -Costos totales
2	Markevich, et al. <sup>79</sup> Israel. 2000.	53.6	140 LVT (n= 70) TC (n=70)	EC	Observación de campo.	3 meses	UPD	LVT TC (hidrogel)	-Medición de la superficie de las heridas. -Profundidad y volumen. -Evaluación de la piel circundante, la calidad del tejido (necrótico, esfacelo, fibrótico y de granulación). -Tasas de curación, exudado, olor. -Niveles de glucosa.

3	Dumville, et al. <sup>75</sup> Reino Unido. 2009.	20-94	267 LVT (larvas libres) (n=94) LVT (apósitos) (n=86) TC (n=87)	EC	Observación de campo	12 meses	UV	LVT (larvas libres) LVT (apósitos) TC (hidrogel)	-Tiempo para curación. -Tiempo para desbridamiento. -Calidad de vida. -Microbiología (carga bacteriana y MRSA). -Eventos adversos. -Dolor relacionado.
4	Opletalová, et al. <sup>73</sup> Francia. 2012.	72.8 73.9	105 LVT (n=51) TC (n= 54)	EC	Observación de campo.	1 mes	UV	LVT TC (desbridamiento quirúrgico+ hidrogel+ hidrocoloide)	-% Esfacelo. -% Superficie de la herida. -Disminución de superficie. -Hisopos positivos para Estafilococos aureus metilino resistente. -Hisopos Pseudomonas Aeruginosa positivos. -Tiempo para cambio de vendaje. -Dolor (escala EVA). -N° de pacientes con sensación de movimiento de larvas.

5	Davies, et al. <sup>23</sup> Reino Unido. 2014.	75.6-78.1	40 4LB (n=20) 4LB +LVT (n=20)	EC	Observación de campo.	3 meses	UV	LVT + 4LB TC (4LB)	-Área de % de desbridamiento al día 4. -Tiempo para curación completa de la úlcera. -Eventos adversos.
6	Mudge, et al <sup>72</sup> Canadá. 2014	71 a mas (67%)	64 LVT (n=32). Hidrogel (n=32)	EC	Observación de campo.	1 mes	UV	LVT TC (Hidrogel)	-Profundidad de la úlcera. -Mal olor de la herida. -% Esfacelo / necrosis. -% Granulación -Cantidad de exudado. -Condición de la piel periúlcera.
7	Contreras, et al. <sup>25</sup> México. 2016.	77.5-56	17 LVT(n=8) TC (n=9)	EC	Observación de campo.	1 mes	UV	LVT TC (desbridamiento quirúrgico y sulfadiazina de plata)	-Dolor, olor y ansiedad: escala visual analógica. -Superficie, profundidad. -Cantidad de exudado. -Características del lecho. -Porcentaje de tejido de granulación, fibrina, necrosis. -Carga bacteriana.

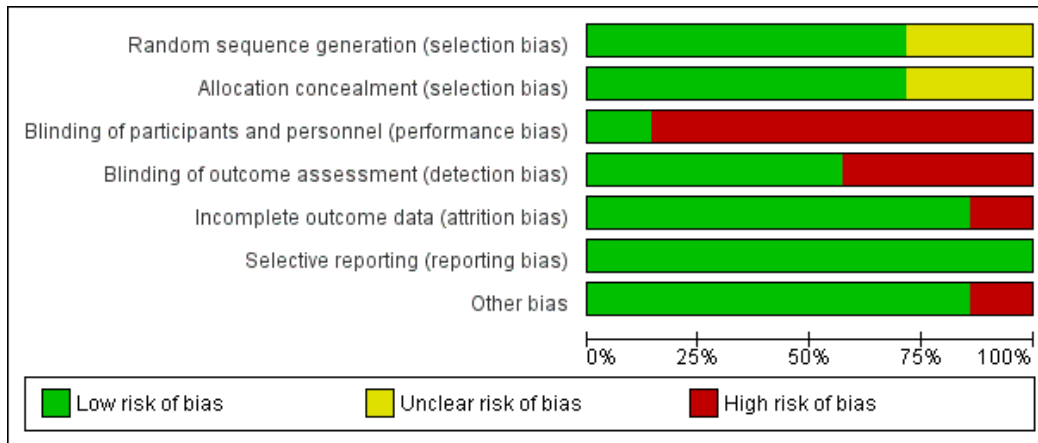
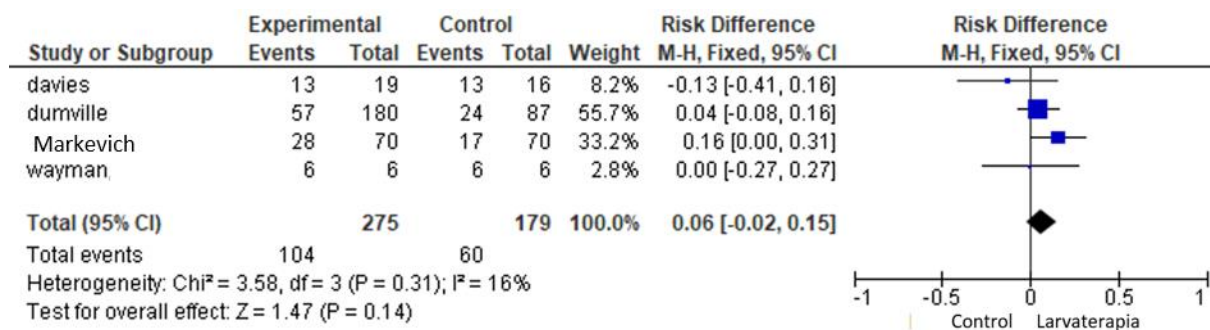


Figura N°02. Gráfico de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

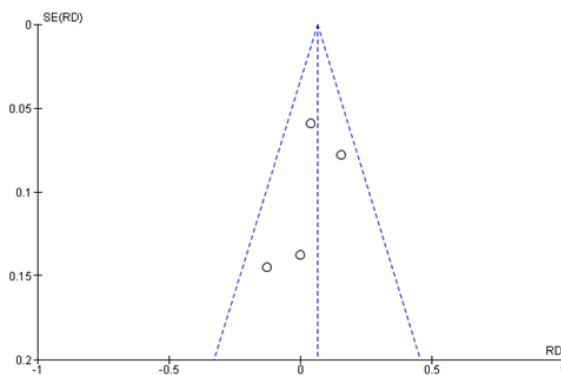
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Contreras, et al. México. 2016.	?	?	-	+	+	+	+
Davies, et al. Reino Unido. 2014.	+	+	-	+	+	+	+
Dumville, et al. Reino Unido. 2009.	+	+	-	-	+	+	+
Markevich, et al. Israel. 2000.	+	+	-	-	+	+	+
Mudge, et al. Canadá. 2014	?	?	-	+	+	+	+
Opletalová, et al. Francia. 2012.	+	+	+	+	-	+	+
Wayman, et al. Reino Unido. 2000.	+	+	-	-	+	+	-

Figura N° 03. Resumen de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

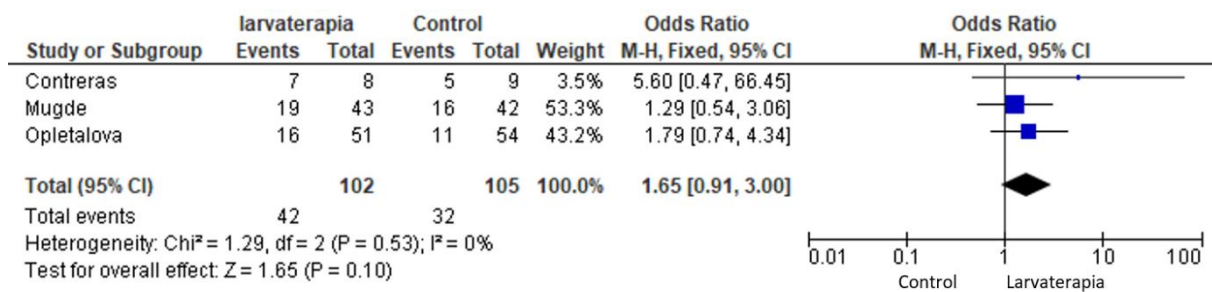




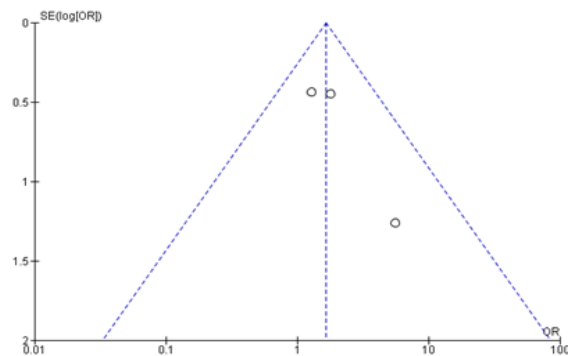
**Figura N° 04. Diagrama de bosque de estudios para “outcome” cicatrización total en larvaterapia versus control.**



**Figura N° 05. Gráfico en embudo de riesgo de sesgo de informe en los estudios para “outcome” cicatrización total en larvaterapia versus control.**



**Figura N° 06. Diagrama de bosque de estudios para “outcome” cicatrización parcial en larvaterapia versus control.**



**Figura N° 07. Grafico en embudo de riesgo de sesgo de informe en los estudios para “outcome” cicatrización parcial en larvaterapia versus contro**

## V. DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión muestran que el efecto cicatrizante total en heridas de tipo úlceras venosas y úlceras por pie diabético de la larvaterapia es mayor que el de la terapia convencional, sin embargo no es estadísticamente significativo. Respecto al efecto de cicatrización parcial, también se encontró que la larvaterapia supera a la terapia convencional, también con significancia estadística baja.

Estos resultados se encuentran dentro de lo esperado, ya que se evidencian datos similares en otras revisiones.<sup>20,21</sup>

El efecto cicatrizante tanto total como parcial de la larvaterapia es superior al brindado por la terapia convencional, en la revisión sistemática y metaanálisis de Sun et al<sup>20</sup> se reportó un efecto cicatrizante positivo, con un riesgo relativo (RR) de 1.80, igual en la revisión de Tian et al<sup>21</sup>, siendo comparables con la presente revisión en la que se reporta una diferencia de riesgo de 1.65 para la cicatrización parcial y 0.06 para cicatrización total a favor de la larvaterapia. Este resultado podría explicarse debido a que el mecanismo de acción principal y más estudiado de la larvaterapia es el desbridamiento gracias a la digestión mediante sus enzimas autolíticas<sup>36</sup>, por lo que el cambio inicial sería muy evidente reflejándose en la cicatrización parcial a corto plazo dentro de 4 a 6 semanas, tal cual se concluye en la revisión de Mohd et al.<sup>22</sup>

El mecanismo de granulación y epitalización de la larvaterapia, es indirecto como complemento en la atracción de queratinocitos y fibroblastos<sup>40</sup>, por lo que su efecto no es tan visible o diferente de las heridas que no reciban larvaterapia, en el seguimiento a largo plazo en 3 a 6 meses.

Por otro lado, respecto a los grupos de intervención, en esta revisión se incluyeron 6 ensayos clínicos que incluían el estudio de úlceras venosas y solo uno de ellos para úlceras por pie diabético<sup>79</sup>, lo cual reduce la significancia del estudio por subgrupos, ya que se vería afectado por la diferencia de número de estudios para cada tipo de herida. Aún así, se encontró que tanto en úlceras por pie diabético<sup>79</sup> y en úlceras venosas<sup>25, 72,73,75</sup> la larvaterapia tuvo mayor efecto cicatrizante en los estudios de

Contreras et al <sup>25</sup>, Mudge et al <sup>72</sup> y Opletalová et al <sup>73</sup> para los que estudian la cicatrización parcial, y en Dumville et al <sup>75</sup> y Markevich et al <sup>79</sup> para la cicatrización total.

No obstante, en revisiones como las de Sun et al <sup>20</sup> y Mohd et al <sup>22</sup> sí se estudian de forma equiparable las úlceras por pie diabético, las úlceras venosas y las úlceras por presión. En ellas se sugiere que la larvaterapia mejoró el desbridamiento y cicatrización respecto a las heridas de los grupos controles. El metaanálisis de Sun et al <sup>20</sup> reporta RR a favor de la larvaterapia de 1.79 para úlceras por pie diabético y 1.70 para los otros tipos de heridas.

Green et al <sup>24</sup> en su revisión sugiere que la larvaterapia desbrida el tejido necrótico de las úlceras venosas de pierna más rápido que el hidrogel y tiene mejor efecto en el desbridamiento agudo, comparable con la cicatrización parcial evaluada en la presente revisión, donde se concuerda en el efecto favorable de la larvaterapia.

Tian et al <sup>21</sup> en su revisión sistemática y metaanálisis muestra que la larvaterapia fue superior en el porcentaje de úlceras por pie diabético que lograron la curación total, respecto del grupo que utilizó terapias convencionales. Obteniendo RR de 1.8 (IC 95%=1.07; 3.02; p=0.03), lo cual concuerda con esta revisión, ya que Markevich et al <sup>79</sup> reporta que 5 (7,1%) úlceras se curaron en el grupo de larvaterapia y solo 2 (2,8%) en el grupo control de hidrogel.

Las diferencias observadas en los resultados de cicatrización por subgrupos o tipos de heridas crónicas difieren según el tiempo de evaluación pero también probablemente por las condiciones específicas de la fisiopatología de cada herida crónica.

Las úlceras por pie diabético se originan por la hiperglucemia constante que genera oclusión microvascular, alteración de la membrana basal y estrés oxidativo que daña el endotelio por la oxidación excesiva de glúcidos y lípidos, generando productos avanzados de glicación.<sup>80</sup> Por lo tanto, mientras no se controle de forma paralela el estado hiperglucémico, la cicatrización se verá retardada incluso si la larvaterapia provee de todos los factores para intentar lograrla.<sup>80</sup>

En cuanto a las úlceras venosas su mecanismo fisiopatológico esta dado por la hipertensión venosa generada por la disfunción de las válvulas venosas, el reflujo y la trombosis venosa consiguientes.<sup>81</sup> Por lo que si bien se podría generar la curación de la úlcera, cabría esperarse la reaparición de la misma o de una nueva, lo cual reduce los efectos beneficiosos a largo plazo de la larvaterapia.<sup>81</sup>

Otro aspecto a tener en cuenta al analizar los resultados, sería contra que terapia convencional específica se comparó el potencial cicatrizante de la larvaterapia. En esta revisión se incluyeron estudios con diversas terapias convencionales. Es destacable mencionar que los que obtuvieron RR más altos y favorables hacia la larvaterapia fueron Markevich et al <sup>79</sup>, Contreras et al <sup>25</sup> y Opletalová et al <sup>73</sup>, los cuales empleaban el desbridamiento quirúrgico en su grupo control.

Este escenario podría ser porque el desbridamiento quirúrgico consiste en retirar el tejido desvitalizado para limitar la infección y generar el sangrado llegando al tejido vitalizado, sin embargo posee desventajas como el ser poco selectivo y desechar también el tejido vitalizado en cada sesión, además es dependiente de las destrezas de quien lo aplica.<sup>82</sup> Esto podría explicar su inferioridad respecto a la larvaterapia, la cual si es selectiva del tejido necrótico y posee factores para la granulación.<sup>22,36</sup>

El marco teórico mencionó que, el uso de la larvaterapia como dispositivo médico esta regulado por la FDA en USA, sin embargo cabe mencionar que en el Reino Unido, existe una Guía para el uso de larvaterapia, redactada por “All Wales Tissue Viability Nurse Forum”, donde se reconoce su uso consensuado y se proveen pautas para el uso apropiado de la larvaterapia y el manejo adecuado de los pacientes que la reciben.<sup>83</sup>

Las fortalezas encontradas en esta revisión sistemática son las siguientes: este estudio abordó un tema que no había sido investigado a nivel nacional.

Además, contribuyó al estudio de la larvaterapia respecto a las demás revisiones sistemáticas ya que aún no se poseen datos estadísticos concluyentes. También, un gran número de registros fueron evaluados (n= 263). Por otro lado, no existió restricción en el idioma ya que se evaluaron estudios publicados en español, inglés,

alemán, chino, francés e israelí, entre otros, los cuales fueron debidamente traducidos. Finalmente, la búsqueda incluyó ensayos publicados como abstractos con la finalidad de reducir el sesgo de publicación.

Las limitaciones principales son: la ausencia de ensayos clínicos a doble ciego, el limitado número de ensayos clínicos sobre úlceras por pie diabético que cumplan todos los criterios de calidad y selección, no siendo así en úlceras venosas, la mayoría de ensayos poseen una muestra poblacional pequeña, además de un seguimiento inadecuado en términos de tiempo.

La implicancia clínica de esta revisión no es concluyente ya que los resultados no poseen nivel estadístico de significancia alto, como para realizar recomendaciones más allá de lo teórico. Si bien el uso experimental de la larvaterapia es apoyado por diversos ensayos clínicos, su uso rutinario aún no está consensuado en Latinoamérica.

## **VI. CONCLUSIONES**

La larvaterapia puede resultar en un ligero aumento del efecto cicatrizante total en los subgrupos de interés de heridas crónicas; como úlceras venosas y úlceras por pie diabético, respecto a la terapia convencional, en un tiempo de seguimiento de 3 a 6 meses.

La larvaterapia puede aumentar el efecto cicatrizante parcial en los subgrupos de interés de heridas crónicas; como úlceras venosas, respecto a la terapia convencional, en un tiempo de seguimiento de 4 a 6 semanas.

El efecto cicatrizante de la larvaterapia con respecto a la terapia convencional en heridas crónicas no es definitivo ya que existió falta de evidencia.

Esta revisión comparada con los demás estudios, muestra similares datos estadísticos no concluyentes y con nivel bajo de significancia.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Realización de mayor investigación, preferentemente con ensayos clínicos controlados aleatorizados con doble ciego y muestras mayores para poder definir un efecto significativo de la cicatrización que brinda la larvaterapia.

Implementación de estudios adicionales sobre la cicatrización de la larvaterapia, específicamente en úlceras por pie diabético.

Desarrollo de revisiones sistemáticas particularmente enfocadas en el efecto de desbridamiento de la larvaterapia en heridas crónicas.



## REFERENCIAS

1. Gottrup F. A specialized wound-healing center concept: importance of a multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds. *Rev Am J Surg* 2015; 187(5):S38–43. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002961003003039>
2. Barón M, Benítez M, Caparrós A, Escarvajal E, Martín T, Moh Y. Guía para la prevención y manejo de las úlceras por presión y heridas crónicas. Instituto Nacional de Gestión sanitaria. 2015. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [https://gneaúlceras\\_por\\_presión.info/guia-para-la-prevencion-y-manejo-de-las-úlceras\\_por\\_presión-y-heridas-cronicas/](https://gneaúlceras_por_presión.info/guia-para-la-prevencion-y-manejo-de-las-úlceras_por_presión-y-heridas-cronicas/)
3. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Ann Epidemiol* 2019; (29):8-15. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497932/>
4. Isson, M. Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Rev Wound Rep Reg* 2019; (27):114-125. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/wrr.12683>
5. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Rev Wound Repair Regen* 2010; 17(6):763-771. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x>
6. Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Rev Nurs Times* 2008; 104(3):44–5. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://insights.ovid.com/nursing-times/nrtm/2008/01/220/burden-chronic-wounds-uk/12/00006203>
7. Denny K, Lawand C, Perry SD. Compromised wounds in Canada. *Rev Healthc Q* 2015; 17(1):7-10. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24844713/>

8. Lorenzo M, Hernandez R, Soria M. Heridas crónicas atendidas en un servicio de urgencias. Rev Enfermería Global 2015; 13(35): 23-31. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1695-61412014000300002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412014000300002)
9. GNEAUPP. Úlceras por presión: Conferencia nacional de consenso sobre úlceras de la extremidad inferior. Rev EdikaMed 2009; (3): 35-58. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [https://gneaúlceras\\_por\\_presión.info/wp-content/uploads/2014/12/Conferencia-nacional-de-consenso-sobre-ulceras-de-la-extremidad-inferior.pdf](https://gneaúlceras_por_presión.info/wp-content/uploads/2014/12/Conferencia-nacional-de-consenso-sobre-ulceras-de-la-extremidad-inferior.pdf)
10. Torra J, Soldevilla J, Rueda J, Verdú J, Roche E, et al. Primer estudio nacional de prevalencia de úlceras de pierna en España: Epidemiología de las úlceras venosas, arteriales y mixtas y de pie diabético. Rev Gerokomos 2004; 15(4):230-247 Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1023940>
11. Vela G, Aparicio A, Jiménez J, Sánchez A. Características epidemiológicas y costos de la atención de las heridas en unidades médicas de la Secretaría de Salud. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc 2018; 26(2):105-114. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=80650>
12. González R, Cardona D, Murcia P, Matiz G. Prevalencia de úlceras por presión en Colombia: informe preliminar. Rev Fac Med 2015; 62(3):369-77. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v62n3/v62n3a6.pdf>
13. Do Prado M, De Oliveira L, Sanches J, Mantovani M, Verdú J, Castanho R. Prevalencia de las úlceras de pierna en la región sur de Brasil. Rev Gerokomos 2013; 24(4):179-83. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en [http://scielo.isciii.es/pdf/geroko/v24n4/06\\_helcos1.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/geroko/v24n4/06_helcos1.pdf)
14. Chacón J, Del Carpio A. Indicadores clínico-epidemiológicos asociados a úlceras por presión en un hospital de Lima. Rev. Fac. Med. Hum. 2019; 19(2):66-74. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312019000200007&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312019000200007&lng=es).
15. Dueñas A, Guillen R. Proyecto de mejora: Alto a las úlceras por presión en el servicio de cuidados críticos del Hospital Santa Rosa-Lima. MINSA. 2020.

Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en:  
<http://209.45.95.139/transparencia/pdf/2020/resoluciones/RD-043-2020.pdf>

16. Siavash M, Najjarnezhad A, Mohseni N, Abtahi SM, Karimy A, Sabzevari M. Efficacy of Maggot Debridement Therapy on Refractory Atypical Diabetic Foot Ulcers: An Open-Label Study. *Rev Int J Low Extrem Wounds* 2020; 20(4):315-320. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370633/>
17. Malekian A, Esmaeeli G, Akbarzadeh K, Soltandallal M, Rassi Y, Rafinejad J, et al. Efficacy of Maggot Therapy on Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa in Diabetic Foot Ulcers. *Rev Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing* 2019; 46(1):25–29. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608337/>
18. Polat E, Kutlubay Z, Sirekbasan S, Gökalp H, Akarirmak Ü. Treatment of pressure ulcers with larvae of *Lucilia sericata*. *Rev Turk Fiziksel Tip Rehab Derg* 2017; 63(4):307-12. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6648072/>
19. Azad A, Azizi W, Adhman S, Yee B. Maggot debridement therapy for diabetic foot ulcer: Experience from Maggot treatment Centers. *Rev Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2016; 2(1): 23-25. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <http://ajpp.in/uploaded/p19.pdf>.
20. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Rev Int J Infect Dis* 2015; 25:32-37. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841930/>
21. Tian X, Liang XM, Song GM, Zhao Y, Yang X.L. Maggot debridement therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Rev Journal of Wound Care* 2015; 22(9): 462-469. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en:  
<https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2013.22.9.462>
22. Mohd Z, Holloway S, Mohd N. Maggot Therapy in Wound Healing: A Systematic Review. *Rev Int J Environ Res Salud Pública* 2020; 17 (17): 6103. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7504313/>
23. Davies C, Woolfrey G, Hogg N, Dyer J, Cooper A, Waldron J. Maggots as a wound debridement agent for chronic venous leg ulcers under graduated

- compression bandages: A randomised controlled trial. *Rev Phlebology: The Journal of Venous Disease* 2015; 30(10):693–699. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0268355514555386>
24. Greene E, Avsar P, Moore Z, Nugent L, O'Connor T, Patton D. What is the effect of larval therapy on the debridement of venous leg ulcers? A systematic review. *Rev Journal of Tissue Viability* 2021; 30(3): 301–309. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172356/>
25. Contreras J, Fuentes A, Arroyo S, Moncada D, Sosa MC, Maravilla E, et al. Comparative study of the efficacy of larva therapy for debridement and control of bacterial burden compared to surgical debridement and topical application of an antimicrobial. *Rev Gac Med Mex* 2016; 152:78-87. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2016/gms162i.pdf>
26. Miyanaga T, Kishibe M, Shimada K. Special debridement therapy: Maggot debridement therapy. *Rev Jpn J Plast Surg* 2018; 61(6):669-675. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/327417556\\_Special\\_debridement\\_therapy\\_Maggot\\_debridement\\_therapy](https://www.researchgate.net/publication/327417556_Special_debridement_therapy_Maggot_debridement_therapy)
27. Fonseca A, Sarmiento H, Pérez R, Thyssen P, Sherman R. Clinical study of maggot therapy for fournier's gangrene. *Rev Int Wound J* 2020; 17: 1642– 1649. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.13444>
28. Siribumrungwong B, Wilasrusmee C, Rerkasem K. Maggot therapy in angiopathic leg ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Rev Int J Lower Extremity Wounds* 2018; 17(4):227-35. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1534734618816882>
29. Din R, Tsiaras W, Mostaghimi A. Two cases of maggot debridement therapy in pyoderma gangrenosum. *Rev JAAD Case Rep* 2018; 4(10):1027-1029. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232634/>
30. Nishijima A, Yamamoto N, Yoshida R, Hozawa K, Yanagibayashi S, Takikawa M, et al. Maggot debridement therapy for a patient with critical limb ischaemia and severe cardiac dysfunction: possibility of limb salvage, case reports. *Rev Plast Surg Hand Surg* 2017; 4(1):42-47. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439397/>

31. Morinaga K, Kiyokawa K. Efficacy of maggot therapy for the intractable leg ulcer with deep fistula. *Rev Jpn J Plast Surg* 2015; 58(8):871-8. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/282930354\\_Efficacy\\_of\\_maggot\\_therapy\\_for\\_the\\_intractable\\_leg\\_ulcer\\_with\\_deep\\_fistula](https://www.researchgate.net/publication/282930354_Efficacy_of_maggot_therapy_for_the_intractable_leg_ulcer_with_deep_fistula).
32. Baer W. The classic: The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *Rev Clin Orthop Relat Res* 2015; 469(4):920-44. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20532712/>.
33. Bazaliński D, Kózka M, Karnas M, Więch P. Effectiveness of Chronic Wound Debridement with the Use of Larvae of *Lucilia Sericata*. *Rev J Clin Med* 2019; 8(11):1845. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912827/>.
34. Pinilla B, Acuña Y, Cortes B, Díaz R, Segura A, Bello F. Características del ciclo biológico de *Lucilia sericata* sobre dietas diferentes. *Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient* 2015; 13(2):153–61. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v13n2/v13n2a18.pdf>
35. Figueroa L, Flores J, Rodríguez S. Método de cultivo de larvas de moscas *Lucilia sericata* para terapia larval. *Rev Parasitol. Latinoam* 2015; 62(1-2): 79-82. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-77122007000100014&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122007000100014&lng=es).
36. Yan L, Chu J, Li M, Wang X, Zong J, Zhang X, et al. Pharmacological Properties of the Medical Maggot: A Novel Therapy Overview. *Rev Evid Based Complement Alternat Med* 2018; 2018(49): 1-11. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960508/>
37. Alipour H, Shahriari M, Ebrahimi S, Moemenbellah M. Wound healing potential: Evaluation of molecular profiling and amplification of *Lucilia sericata* angiopoietin-1 mRNA mid-part. *Rev BMC Res Notes* 2020; 13(1): 308. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://bmcrresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-020-05141-y>
38. Kaplun O, Pupiales M, Pseudos G. Adjuvant maggot debridement therapy for deep wound infection due to methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Rev J*

- Global Infect Dis 2019; 11(4):165-7. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849439/>
39. Van der Plas M, Dambrot C, Dogterom H, Kruithof S, Van D, Nibbering P. Combinations of maggot excretions/secretions and antibiotics are effective against *Staphylococcus aureus* biofilms and the bacteria derived therefrom. Rev Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65(5):917-23 Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20189943/>
40. Sun X, Chen J, Zhang J, Wang W, Sun J, Wang A. Maggot debridement therapy promotes diabetic foot wound healing by up-regulating endothelial cell activity. Rev J Diabetes Complications 2016; 30(2):318-22. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26782021/>
41. Daeschlein G, Napp M, Assadian O, Von Podewils S, Reese K, Hinz P, et al. Viability of *Lucilia sericata* maggots after exposure to wound antiseptics. Rev Int. Wound J 2017; 14:512–515. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396987>
42. Takagi G, Kirinoki-Ichikawa S, Miyamoto M. Ideal indication and management for "maggot debridement therapy". Rev Jpn J Plast Surg 2015; 58(8):855-61. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/282982725\\_Ideal\\_indication\\_and\\_management\\_for\\_Maggot\\_debridement\\_therapy](https://www.researchgate.net/publication/282982725_Ideal_indication_and_management_for_Maggot_debridement_therapy)
43. Wilson M, Nigam Y, Knight J, Pritchard D. What is the optimal treatment time for larval therapy? A study on incubation time and tissue debridement by bagged maggots of the greenbottle fly, *lucilia sericata*. Rev Int Wound J 2019; 16(1):219-225. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379404/>
44. Cooper L, Sherman A. Mechanisms of Maggot-Induced Wound Healing: What Do We Know, and Where Do We Go from Here? Rev Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2016; 2014(59):1-13. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/592419/>
45. Sherman R, Hetzler M. Maggot therapy for wound care in austere environments. Rev J Spec Oper Med 2016; 17(2):154-62. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599051/>
46. El-Tawdy A, Ibrahim E, Abdallah E, Al Sakhawy E, Morsy T. Maggot debridement therapy: it is safe and economic for treating a diabetic foot ulcer.

- Rev J Egypt Soc Parasitol 2016; 46(1):223-34. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363059/>
47. Arabloo J, Grey S, Mobinizadeh M, Olyaeemanesh A, Hamouzadeh P, Khamisabadi K. Safety, effectiveness and economic aspects of maggot debridement therapy for wound healing. Rev Med J Islamic Rep Iran 2016; 30(1):100-105. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390689/>
  48. Breeze L. The use of larval debridement therapy in preventing further amputation. Rev Wounds UK 2016; 12(2):60-4. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.wounds-uk.com/journals/issue/48/article-details/the-use-of-larval-debridement-therapy-in-preventing-further-amputation>
  49. Raposio E, Bortolini S, Maistrello L, Grasso D. Larval therapy for chronic cutaneous ulcers: Historical review and future perspectives. Rev Wounds 2017; 29(12):367-73. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324424/>
  50. Shih A, Little A, Panse G, Liu J, Yiu G, Yaggi H, et al. Maggot therapy for calciphylaxis wound debridement complicated by bleeding. Rev JAAD Case Rep 2018; 4(4):396-8. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911942/>
  51. Kyaw B, Jarbrink K, Martinengo L, Car J, Harding K, Schmidtchen A. Need for improved definition of “chronic wounds” in clinical studies. Rev Acta Derm Venereol 2018; 98(1):157–158. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28880344/>
  52. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflamación en heridas crónicas. Rev Int J Mol Sci. 2016; 17(12):2085. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187885/#B3-ijms-17-02085>
  53. Ozgok M, Regan J. Wound Healing. StatPearls Publishing. 2021 Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535406/>
  54. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. Physiol Rev 2019; 99(1):665-706. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442927/>
  55. Kirsner, R.S. The wound healing society chronic wound ulcer healing guidelines update of the 2006 guidelines—blending old with new. Wound Rep and Reg

- 2016; 24: 110-111. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12393>
56. Benites F, Rodriguez D. A systematic review protocol: Healing effect of maggot debridement therapy in chronic wounds. 2021. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1e7bkUiPIkAo1YpWRmdjqm3qzc8gMo-eF/view?usp=sharing>
57. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols: elaboration and explanation. Rev BMJ 2016; 350:76-77. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/354/bmj.i4086>
58. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Rev BMJ 2011; 18(343):58-59. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/>
59. Mirabzadeh A, Ladani M, Imani B, Rosen S, Sherman R. Maggot therapy for wound care in Iran: a case series of the first 28 patients. Rev Journal of Wound Care 2017; 26(3):137-143. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28277993/>
60. Rusin Y, Korsak V, Boldizhar P, Nosenko A. Treatment of patients with diabetic foot syndrome by lucilia sericata larvae. Rev Nov Khir 2013; 21(6):57-67. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: [https://1drv.ms/u/s!ArbUaSNZqNzEaAa8o\\_N5pjG8DQo?e=UqXPo9](https://1drv.ms/u/s!ArbUaSNZqNzEaAa8o_N5pjG8DQo?e=UqXPo9)
61. Sherman R. Maggot Therapy for Treating Diabetic Foot Ulcers Unresponsive to Conventional Therapy. Rev Diabetes Care 2003; 26(2):446-451. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/2/446.abstract>
62. Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, Attia J, Poprom N, Jirasisrithum S, et al. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis. Rev Asian J Surg 2016; 37(3):138-47. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382296/>
63. Wang S, Wang J, Lv D, Diao Y, Zhang Z. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected



- lesions. *Rev Orthop Surg* 2010; 2(3):201-6. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22009949/>
64. Gilead L, Mumcuoglu K, Ingber A. The use of maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in hospitalised and ambulatory patients. *Rev J Wound Care* 2012; 21(2):78, 80, 82-85. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584527/>
65. Tanyuksel M, Araz E, Dundar K, Uzun G, Gumus T, Alten B, et al. Maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in a military hospital setup in Turkey. *Rev Dermatology* 2005; 210(2):115-8. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15724093/>
66. Armstrong D, Salas P, Short B, Martin B, Kimbriel H, Nixon B, et al. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *Rev J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95(3):254-7. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901812/>
67. Jarczyk G, Jackowski M, Szpila K, Boszek G, Kapelaty S. Use of *Lucilia sericata* blowfly maggots in the treatment of diabetic feet threatened with amputation. *Rev Acta Angiologica* 2008; 14(2):42–55. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/acta\\_angiologica/article/view/9826](https://journals.viamedica.pl/acta_angiologica/article/view/9826)
68. Paul A, Ahmad N, Lee H, Ariff A, Saranum M, Naicker A, et al. Maggot debridement therapy with *Lucilia cuprina*: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers. *Rev International Wound Journal* 2009; 6(1): 39–46. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19291114/>
69. Tantawi T, Gohar Y, Kotb M, Beshara F, El-Naggar M. Clinical and microbiological efficacy of MDT in the treatment of diabetic foot ulcers. *Rev Journal of Wound Care* 2007; 16(9):379–383. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17987750/>
70. Wolff H, Hansson C. Larval therapy - an effective method of ulcer debridement. *Rev Clinical and Experimental Dermatology* 2003; 28(2):134–137. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12653696/>
71. Marineau M, Herrington M, Swenor K, Eron L. Maggot debridement therapy in the treatment of complex diabetic wounds. *Rev Hawaii Med J* 2011; 70(6):121-

124. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233395/>
72. Mudge E, Price P, Walkley N, Harding K. A randomized controlled trial of larval therapy for the debridement of leg ulcers: results of a multicenter, randomized, controlled, open, observer blind, parallel group study. *Rev Wound Repair Regen* 2015; 22(1):43-51. Consultado: Oct 1, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299513/>
73. Opletalová K, Blaizot X, Mourgeon B, Chêne Y, Creveuil C, Combemale P, et al. Maggot therapy for wound debridement: a randomized multicenter trial. *Rev Arch Dermatol* 2012; 148(4):432-438. Consultado: Oct 1, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184720/>
74. Sirekbasan S, Polat E, Cangel U. The Effect of Bacterial Colonization and Maggot Debridement Treatment on Wound Healing in Chronic Venous Leg Ulcers. *Rev Clinical Laboratory* 2021; 3(5):1289–1292. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978359/>
75. Dumville J, Worthy G, Bland J, Cullum N, Dowson C, Iglesias C. Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial. *Rev BMJ* 2009; 338(192): 773. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/338/bmj.b773>
76. Soares M, Iglesias C, Bland J, Cullum N, Dumville J, Nelson E, et al. Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers. *Rev BMJ* 2009; 338:825. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19304578/>
77. Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker M. The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. *Rev Journal of Tissue Viability* 2015; 10(3), 91–94. Consultado: Oct 1, 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11299572/>
78. Sherman R. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Rev Wound Repair Regen* 2015; 10(4):208-214. Consultado: Oct 9, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12191002/>
79. Markevich Y, McLeod-Roberts J, Mousley M, Melloy E. Maggot therapy for diabetic neuropathic foot wounds. *Rev Diabetologia* 2000; 43(1):15. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/publication/281526727> Maggot therapy for diabetic neuropathic foot wounds

80. Triana R. Pie diabético: Fisiopatología y consecuencias. Rev Colombiana de Ortopedia y Traumatología 2017; 28(4):143–153. Consultado: Oct 21, 2021. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-ortopedia-traumatologia-380-articulo-pie-diabetico-fisiopatologia-consecuencias-S0120884515000486>
81. Sánchez N. Guardado F. et al. Revisión en úlceras venosas: Epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento actual. Rev Mex Angiol 2019; 47(1): 26-38. Consultado: Oct 21, 2021. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2019/an191d.pdf>
82. Mengarelli R. Belatti A. et al. La importancia del desbridamiento en heridas crónicas. Rev Flebología y linfología - lecturas vasculares 2013; 8 (20):1-13. Consultado: Oct 21, 2021. Disponible en: <https://aiach.org.ar/ckfinder/userfiles/files/DebridamientoEnHeridasLecVasc2013.pdf>
83. Evans J. Harris C. Jenkins M. Kembery K. Parry R. Roberts D. The All Wales Guidance for the Use of Larval Debridement Therapy. 2017. Consultado: Oct 21, 2021. Disponible en: [https://www.wwic.wales/uploads/files/documents/Professionals/AWTVNFlarval\\_finalforweb\\_opt.pdf](https://www.wwic.wales/uploads/files/documents/Professionals/AWTVNFlarval_finalforweb_opt.pdf)

## ANEXOS

### ANEXO N° 01. Hojas de selección de artículos.

Davies, et al. <sup>23</sup> Reino Unido. 2014.	
<b>Diseño</b>	Ensayo controlado aleatorio.
<b>Participantes</b>	Grupo 4LB (n=20) Edad media 75.6 . 4LB +LVT (n=20) Edad media 78.1. Diagnóstico: úlcera venosa cónica en pierna.
<b>Intervención</b>	Larvaterapia. Vendaje de compresión de 4 capas.
<b>Resultados</b>	-Área de porcentaje de desbridamiento en esfacelo al día 4. -Tiempo para curación completa de la úlcera. -Eventos adversos.

Contreras, et al. <sup>25</sup> México. 2016.	
<b>Diseño</b>	Estudio controlado aleatorizado
<b>Participantes</b>	LVT(n=8) edad media 77 años, Grupo control (n=9) edad media 56 años. Diagnóstico de úlcera venosa.
<b>Intervención</b>	Larvaterapia vs TC(Desbridamiento quirúrgico y la aplicación tópica de sulfadiazina de plata)
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dolor, olor y ansiedad: escala visual analógica.</li> <li>-Superficie, profundidad.</li> <li>-Cantidad de exudado.</li> <li>-Características del lecho.</li> <li>-Porcentaje de tejido de granulación, fibrina, necrosis.</li> <li>-Carga bacteriana.</li> </ul>

Mudge, et al <sup>72</sup> Canadá. 2014	
<b>Diseño</b>	Ensayo controlado aleatorio
<b>Participantes</b>	64 pacientes con diagnóstico de UV. Grupo LVT (n=32). Grupo hidrogel (n=32). Rango de edad: 31-81 años. Hombres 43 % y mujeres 57%.
<b>Intervención</b>	Larvaterapia en apósitos vs. hidrogel.
<b>Resultados</b>	-Profundidad de la úlcera. -Mal olor de la herida. -% Esfacelo / necrosis. -% Granulación -Cantidad de exudado. -Condición de la piel periúlceras.

Opletalová, et al <sup>73</sup> Francia. 2012.	
<b>Diseño</b>	Ensayo multicéntrico aleatorizado.
<b>Participantes</b>	119 pacientes con diagnóstico de UV. Grupo LVT (n=51) (edad media 72 años), Grupo control (n= 54) (edad media (73 años). Hombres 42%. Mujeres 58%.
<b>Intervención</b>	Larvaterapia vs. Terapia convencional (desbridamiento quirúrgico, hidrogel, hidrocoloides)
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-% Esfacelo.</li> <li>-% Superficie de la herida.</li> <li>-Disminución de superficie.</li> <li>-Hisopos positivos para Estafilococos aureus metilino resistente.</li> <li>-Hisopos Pseudomonas Aeruginosa positivos.</li> <li>-Tiempo dedicado al cambio de vendaje.</li> <li>-Dolor (escala EVA).</li> <li>-Nº de pacientes con sensación de movimiento de larvas</li> </ul>

Dumville, et al. <sup>75</sup> Reino Unido. 2009	
<b>Diseño</b>	Ensayo clínico
<b>Participantes</b>	267 pacientes. Hombres (109; 40.8%). Mujeres (158; 59.2%) Edad: 20–94 años.
<b>Intervención</b>	LVT (larvas libres) (n=94) LVT (apósitos) (n=86) Terapia convencional (hidrogel) (n=87)
<b>Resultados</b>	-Tiempo para curación. -Tiempo para desbridamiento. -Calidad de vida. -Microbiología (carga bacteriana y MRSA). -Eventos adversos. -Dolor relacionado.



Wayman, et al. <sup>77</sup> Reino Unido. 2000	
<b>Diseño</b>	Ensayo clínico
<b>Participantes</b>	12 pacientes. Edad promedio: 56, rango 44-73 años. Hombres:Mujeres (5:7)
<b>Intervención</b>	Larvaterapia (n=6) T. convencional (hidrogel) (n=6)
<b>Resultados</b>	-Superficie de la herida inicial. -Proporcion de la herida con esfacelo -Duración de la herida -N° de visitas para curación -Tiempo de cuidados de enfermería -Costos de cuidados de enfermería -Costos de apósitos -Costos de larvas -Costos totales

Markevich, et al. <sup>79</sup> Israel. 2000.	
<b>Diseño</b>	Ensayo clínico
<b>Participantes</b>	140 pacientes con UPD. Edad media: 53.6 años. Relación M:F (03:02) LVT (n= 70) y TC (n=70).
<b>Intervención</b>	Larvaterapia vs Terapia convencional.
<b>Resultados</b>	-Superficie, profundidad y volumen. -Evaluación de piel circundante, calidad del tejido (necrótico, esfacelo, fibrótico y de granulación). -Tasas de curación, exudado, olor. -Niveles de glucosa.