



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO CON TERAPIA LARVAL

Alumno/a: Robles García, Tamara

Tutor/a: D. Francisco Pedro García Fernández

Dpto: Ciencias de la Salud

Junio, 2016

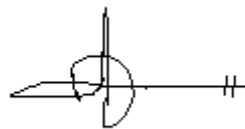


UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de estudios de postgrado

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO CON TERAPIA LARVAL



Alumna: Tamara Robles García

INDICE

○ Resumen/Abstrac	Pág. 4
○ Introducción	Pág. 6
• Diabetes Mellitus	Pág. 6
- Datos Epidemiológicos	Pág. 6
- Tipos	Pág. 7
- Complicaciones	Pág. 7
• Úlcera del pie diabético	Pág. 7
- Datos historicos	Pág. 8
- Etiopatogenia	Pág. 8
- Diagnostico Precoz	Pág. 9
- Prevención	Pág. 11
- Clasificación	Pág. 11
- <i>Neuropatía diabética periférica</i>	Pág. 13
• Terapia larval	Pág. 15
- Datos Históricos	Pág. 16
- Desbridamiento y cicatrización	Pág. 16
- Resultados antimicrobianos	Pág. 17
○ Objetivos	Pág. 18
○ Metodología	Pág. 19
○ Resultados	Pág. 21
• Efectividad clínica	Pág. 23
• Coste-efectividad	Pág. 25
○ Discusión	Pág. 26
○ Conclusiones	Pág. 28
○ Conflicto de intereses	Pág. 29
○ Bibliografía	Pág. 30

RESUMEN

Introducción: La úlcera del pie diabético es la afección de mayor impacto negativo que sufren los pacientes diabéticos, cuya calidad de vida se ve gravemente reducida por el difícil manejo de dichas heridas. Hasta el momento, son numerosas las incógnitas y muchos los autores que tratan de conocer cuál será el producto, tratamiento o terapia más efectivo para tratar dichas úlceras. La terapia larval es una de las opciones que existe para el manejo de estas.

Objetivo: Valorar la eficacia clínica de la terapia larval en el manejo de las úlceras del pie diabético.

Metodología: Revisión bibliográfica en las principales bases de datos en ciencias de la salud, utilizando los descriptores: .Se han incluido estudios prospectivos que midiesen el efecto de la terapia larval en la cicatrización de las lesiones y en el coste de las mismas. La calidad de los estudios se midió mediante el Critical Appraisal Skill Programme. Se ha realizado un meta-análisis mediante el modelo de efectos fijos, con análisis de sensibilidad por el de efectos aleatorios. Se ha medido la heterogeneidad y la inconsistencia del mismo.

Resultados: Se encontraron 132 estudios de los que 62 eran estudios duplicados. Otros 63 se excluyeron por no cumplir criterios y tres tras valoración de los mismos por lo que sólo 3 estudios válidos se han incluido. Se trata de dos estudios de cohortes y una serie de casos con seguimiento de los pacientes. El meta-análisis muestra un valor agregado de Riesgo relativo de 0,97 [IC95%=0,64-1,48]. No se ha encontrado estudios sobre la rentabilidad de la terapia.

Conclusiones: En la presente revisión sistemática no hemos encontrado diferencias significativas entre la terapia larval y las terapias convencionales en la cicatrización de las úlceras de pie diabético. Probablemente, el escaso número de estudios encontrados y el escaso tamaño de la muestra utilizada por dichos estudios ha influido notoriamente en los resultados.

Palabras clave: Úlceras de pie diabético, terapia larval, rentabilidad (coste-eficacia), desbridamiento

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot ulcer is the most negative impact condition suffered by diabetic patients, whose quality of life is severely reduced by the difficult management of these wounds. So far, there are many unknowns and many authors tried to discover the most effective product, treatment or therapy to treat such ulcers. Maggot therapy is one of the options that exist for handling these.

Objective: To evaluate the clinical efficacy of maggot therapy in the management of diabetic foot ulcers.

Methodology: Literature review in the main databases in health sciences, using descriptors: .It included prospective studies should measure the effect of maggot therapy in the healing of injuries and the cost thereof. The quality of the studies measured by Critical Appraisal Skill Programme. We performed a meta-analysis using the fixed effects model, with sensitivity analysis by random effects. It has been measured heterogeneity and inconsistency of it.

Results: 132 studies of which 62 were duplicate studies were found. Another 63 were excluded for failing to meet criteria and three after evaluation of them so only 3 valid studies have been included. It is two cohort studies and a series of cases with follow-up of patients. The meta-analysis shows an added value relative risk of 0.97 [95% CI = 0.64 to 1.48]. It was not found studies on the cost of therapy.

Conclusions: In this systematic review we found no significant differences between maggot therapy and conventional therapies in healing diabetic foot ulcers. Probably the small number of studies found and the small size of the sample used for these studies has notoriously influenced the results.

Keywords: Diabetic foot, foot ulcer, maggot, larval therapy, cost-efficiency, debridement.

INTRUDUCCION

Según estimaciones de la Organización mundial de la salud (OMS)¹, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta¹.

Una de las mayores complicaciones de esta enfermedad es el síndrome del pie diabético que al igual que la enfermedad, su incidencia asciende desmesuradamente año tras año.

Conocemos la dificultad que presenta la curación y cicatrización de este tipo de úlceras y con esta revisión pretendemos conocer a fondo estas heridas y su comportamiento ante un tratamiento específico como es la terapia larval.

DIABETES MELLITUS

El término " diabetes mellitus " describe un trastorno metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia. Esto se da cuando el páncreas no es capaz de segregar suficiente insulina o esta no actúa eficazmente. La insulina es una hormona polipéptica que interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el anabolismo de los glúcidos. El exceso de glucosa en sangre a largo plazo puede producir daños en muchos de los sistemas del cuerpo, en especial en los nervios y los vasos sanguíneos. La diabetes mellitus es uno de las patologías más frecuentes en el ser humano, es un problema de salud que se incrementa cada año con repercusiones económicas y sanitarias que alteran notablemente la calidad de vida de las personas que la padecen.^{1,2}

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Se calculó^{1,3} que en 2014 la prevalencia mundial de la diabetes fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años. En 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes y más del 80% de las muertes por diabetes se registra en países de ingresos bajos y medios. Aun así la carga de la diabetes es mayor en los países desarrollados debido en gran parte al aumento del sobrepeso, la obesidad y la inactividad física.

Según datos de la OMS¹, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.

TIPOS

Hay dos tipos principales de diabetes¹:

La diabetes tipo I generalmente se desarrolla en la infancia o adolescencia y está caracterizada por la deficiencia total de la hormona insulina producida por el páncreas. En este caso los pacientes son llamados insulino dependientes ya que desde el diagnóstico de la enfermedad precisan de inyecciones de insulina de por vida.

En el caso de la diabetes tipo II la hiperglucemia viene dada por la ineficacia de la acción de la insulina ante la presencia de glucosa. Los pacientes no son insulino dependientes desde el diagnóstico pero si pueden llegar a serlo. Pueden controlar la enfermedad con dietas específicas y ejercicio en combinación con medicamentos orales. Este tipo de diabetes se desarrolla generalmente en edad adulta y está relacionada con la obesidad, disminución de la actividad física y las dietas poco saludables.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la diabetes son numerosas y se manifiestan a largo plazo. Representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas diabéticas. La diabetes es la séptima causa principal de muerte y puede provocar discapacidad permanente y mal estado de salud. Las personas con diabetes pueden sufrir numerosas complicaciones graves y mortales tales como enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, enfermedades renales, amputaciones y la muerte^{4,5}.

ULCERAS DEL PIÉ DIABÉTICO

Teniendo los conocimientos necesarios sobre la diabetes mellitus podemos estudiar una de las mayores consecuencias de la diabetes, el síndrome del pie diabético que en la gran mayoría de los casos va acompañada de infección lo que hace aún más complejo su tratamiento.

La infección del pie diabético es uno de las complicaciones de mayor repercusión en pacientes con diabetes mellitus y en numerosos casos da lugar a la amputación de la extremidad inferior⁵. La osteomielitis está descrita como una de las complicaciones de las infecciones del pie diabético. En la mayoría de los casos el microorganismo presente en dichas infecciones es el *Staphylococcus Aureus*.

DATOS HISTÓRICOS

Un 15%-20% de los pacientes con diabetes mellitus sufre una ulcera del pie diabético a lo largo de su vida¹⁰. En el 20-25% de los casos termina en amputación⁵.

Entre las principales causas de amputación de miembros inferiores o parte de estos de forma no traumática en pacientes diabéticos incluye la ulceración cutánea y el fracaso de la curación de la herida asociada a infección y gangrena.

Los pacientes con diabetes mellitus tienen un 15-40% veces mayor riesgo de sufrir una amputación durante su vida que los individuos que no tienen esta enfermedad^{6,7,8}.

De todas las hospitalizaciones relacionadas con la diabetes mellitus, el 20% son consecuencia de la infección del pie diabético^{7,9}.

El factor más importante para la aparición de úlceras en el pie diabético es la existencia de neuropatía diabética que la padecen entre un 60% y un 80% de las personas con esta enfermedad mayores de 60 años^{10,11}.

ETIOPATOGENIA

Los pies son fuertes y flexibles cuando están sanos, nos permiten caminar, correr, saltar y soportan el peso de todo nuestro cuerpo. El pie está formado por huesos, músculos, ligamentos y cartílagos. Todos sus componentes en conjunto se encargan de absorber la presión del peso del cuerpo. Además de estos elementos la piel y la grasa hacen de primera barrera protectora sobre las infecciones.

Normalmente cuando nuestro pie se lesiona y sufre algún tipo de infección el área afectada comienza a doler y es este sentimiento de dolor el que alerta de la lesión, es decir, alguno de los anteriores componentes requiere un especial cuidado o curación.

La diabetes principalmente afecta de dos formas a los pies; provocando daño en los nervios y un estrechamiento en los vasos sanguíneos³.

La diabetes causa un daño progresivo sobre los nervios debido a un aumento anormal de azúcar en la sangre. Este daño es conocido como **“neuropatía periférica diabética”**¹², que se traduce en una pérdida de sensibilidad dolorosa y térmica que hace que el cuerpo sea ajeno a cualquier corte, ampolla o herida y consecuentemente provoque la

deformidad del pie que cause cambios en el equilibrio o apoyo. El dolor es un mecanismo de aviso defensivo y en estos casos por la pérdida de sensibilidad no existiría tal alarma por lo que un exceso de frío o calor, una pequeña herida o simplemente un roce pasarían desapercibidos para el paciente^{9, 12}.

Por esta misma razón los músculos se van atrofiando afectando a ligamentos y huesos lo que provoca que los dedos adopten forma de garra y el apoyo plantar comience a alterarse.

Finalmente los nervios que controlan las glándulas sudoríparas y el tono de los vasos sanguíneos se lesionan y el paciente puede presentar edema, resequedad, onicomycosis o tinea corporis³.

La diabetes también puede afectar a los vasos sanguíneos con la formación de placas de colesterol depositadas en ellos, lo que provoca un estrechamiento del cauce sanguíneo con la consecuente pérdida de oxigenación de los músculos, piel y nervios de los pies. Unos pies poco oxigenados y nutridos tendrán dificultad para sanar y tendrá más riesgo de sufrir infecciones¹².

Con la existencia de un corte o una herida mal sanada y con un aporte de oxígeno deficiente puede aparecer gangrena. La gangrena es el caso más grave de infección o muerte de los tejidos que podría significar la amputación de parte del miembro o miembro completo³.

DIAGNOSTICO PRECOZ

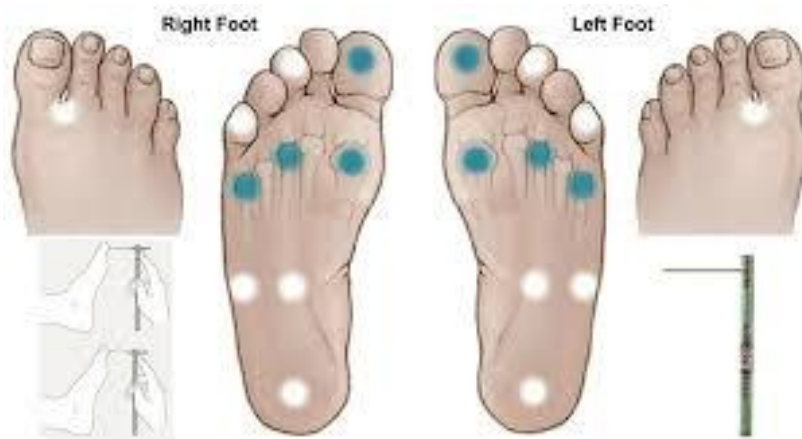
Para evitar este problema es importante localizar mínimos signos y síntomas a tiempo. Cuando el miembro o solo parte de este se encuentra enrojecido, inflamado o su temperatura se encuentra elevada puede indicarnos la existencia de una pequeña infección por lo que inmediatamente deberemos actuar sobre ella¹³.

Además es importante la revisión del sistema vascular del pie que consta de la palpación de dos áreas; la revisión del pulso en el área dorsal del pie y la revisión del pulso en el área tibial. Si por alguna razón el pulso en estas áreas no está presente, el paciente tiene alto riesgo de sufrir de úlceras severas y de amputaciones¹².

Existe un protocolo en el que el pie del paciente es revisado anualmente o en ocasiones necesarias. Este protocolo valora tanto pulsos como sensibilidad periférica además de ser completada con la valoración subjetiva y objetiva del dolor, coloración, temperatura, etc. del pie. La enfermera también debe fijarse y orientar sobre el correcto corte de uñas y limpieza del pie¹⁴.

La sensibilidad periférica se explora con el monofilamento Semmes-Weinstein presionando en cuatro puntos plantares de cada pie: primer dedo (falange distal), y cabeza del primer, tercer y quinto metatarsiano. El test se considera positivo cuando al menos hay un punto insensible¹⁵.

Figura 1. Puntos plantares para revisar con monofilamento Semmes-Weinstein



Estos puntos corresponden con las localizaciones más vulnerables a sufrir úlcera por la existencia de huesos protuberantes que causan mayor presión sobre los tejidos blandos. Si apareciera una úlcera en alguno de estos puntos afectaría a determinados huesos que revisaremos en el punto siguiente.

Existen también otra exploración con biotensiómetro¹⁴. Se emplea para valorar la sensibilidad vibratoria emitiendo pequeñas descargas eléctricas y el paciente debe decir si lo nota o no en distintas prominencias óseas:

Maléolo interno, maléolo externo, borde medial de la primera articulación metatarsofalángica, borde lateral de la quinta articulación metatarsofalángica y la articulación interfalángica del Hallux.

Un umbral de percepción vibratoria por encima de 25 V en alguno de los puntos explorados coloca al paciente en riesgo de ulceración (8-10) y es indicativo de ausencia de sensibilidad vibratoria.

La sensibilidad vibratoria tiene una mayor asociación con el tipo de diabetes y los años de evolución de la misma. Los pacientes que presenten esta afectación sugieren un deterioro acompañado a un mal control metabólico. La sensibilidad protectora no nos permite establecer esta asociación por su distribución aleatoria, por lo tanto es una prueba menos específica para establecer riesgos y complicaciones¹⁴.

PREVENCION

Como prevención primaria a todos estos problemas el primer paso es mantener unos niveles de azúcar en sangre adecuados. Para esto una buena alimentación y algo de ejercicio ayudarán lo necesario¹².

Además de esto mantener los pies limpios, cuidados y bien hidratados, tener las uñas bien cortadas sin puntas y usar calzado adecuado son otro métodos de prevención muy efectivos junto con la revisión diaria de cortes, rasguños, etc¹².

El papel de la enfermera en este problema es fundamental ya que le compete desde la prevención de las úlceras, su curación y la rehabilitación posterior a uno de estos eventos, así como la educación a los pacientes de las causas de la enfermedad, cambios a estilos de vida saludable, detecciones oportunas, información acerca de los cuidados y prevención de los riesgos^{3,7}.

CLASIFICACION

Las heridas pueden ser clasificadas según el grado de infección, la profundidad, el grado de gangrena, etc.

La existencia de isquemia, infección y la profundidad de la úlcera influyen significativamente en la evolución de esta, ya sea hacia la curación o bien a la amputación. En la mayoría de los estudios revisados en nuestra búsqueda se ha utilizado la escala de Wagner¹⁶ por ser la más simple y práctica. Esta escala posee 5 grados de complejidad (I-V) donde el grado I es el menos grave y el grado V es el más grave.

Figura 2. Clasificación de Meggit-Wagner



Cada grado describe un tipo de lesión. Los tres primeros grados recogen como descriptor principal la profundidad, el cuarto recoge como descriptor adicional la infección y los dos últimos incluyen la enfermedad vascular. Además, en la clasificación se incluyen para cada uno de los grados una serie de características que ayudan al clínico en el estadiaje¹⁷.

Las úlceras clasificadas como grado III o más graves por lo general son úlceras que requieren cirugía menor.

Como inconveniente de esta escala es que no hace referencia a la etiopatogenia de la lesión. La clasificación de Wagner tampoco permite distinguir si una úlcera superficial presenta infección o isquemia, y los grados IV y V incluyen signos de insuficiencia vascular severa mientras que los signos más sutiles de isquemia no son tenidos en cuenta¹⁶.

El sistema de Wagner se ha utilizado durante más de 25 años, pero no se aplica a la gravedad de la infección, evalúa sólo la profundidad de la úlcera y la presencia de osteomielitis o gangrena.

Junto con la clasificación de Wagner-Meggit la conocida como clasificación de Texas o simplemente "Escala Texas"¹⁷ es la más popular de las clasificaciones de lesiones de pie diabético. Se desarrolló en la University of Texas Health Science Center de San Antonio

fue la primera clasificación de tipo bidimensional. Diseñada por Lavery y Armstrong en 1996 y posteriormente validada en 1998. Es un sistema de clasificación donde las lesiones son catalogadas en base a dos criterios principales: profundidad y existencia de infección/isquemia. De esta forma el eje longitudinal de la matriz se ocupa del parámetro profundidad, otorgándole cuatro grados (desde el grado 0 al grado 3) y el eje vertical se ocupa del parámetro infección/isquemia, clasificando este parámetro mediante la asignación de cuatro letras (A-no presencia de infección o isquemia, B-presencia de infección, C-presencia de isquemia, D-presencia de infección e isquemia).

Figura 3. Escala Texas

Clasificación de Texas				
ESTADIO	GRADO			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o pos ulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA:

La neuropatía sensitiva es el factor que se asocia de manera más consistente a la aparición de úlceras en el pie. **Entre el 60 y 80% de los pacientes con úlceras tiene neuropatía manifestada por alteraciones distales como parestesias, disestesias, incluso anestesia completa^{10, 11}.**

La neuropatía autonómica juega un papel importante en la aparición de infecciones, disminuyendo las respuestas vasomotoras y glandulares con la consiguiente alteración

de la hidratación y regulación térmica de la piel, lo que genera cambios en las características de esta como sequedad, agrietamiento, edema y fisuras que constituyen una puerta de entrada para la infección¹¹.

Finalmente la neuropatía motora axonal contribuye a la aparición de úlceras plantares, produciendo atrofia muscular y desbalance tendíneo que lleva a alteraciones en las superficies de apoyo plantar.

La neuropatía predispone a la infección al permitir puertas de entrada para esta como son las úlceras plantares. En ausencia de úlceras, el 60% de las infecciones comienzan en los espacios interdigitales. Las infecciones se extienden a zonas profundas con celulitis y/u osteomielitis.

Las infecciones del pie constituyen la infección de partes blandas más frecuentes en el diabético y pueden llevar a osteomielitis, amputación o a la muerte. La presencia de inflamación local, supuración o crepitación indica infección pero puede observarse osteomielitis bajo una úlcera no inflamatoria. Por otra parte la existencia de signos inflamatorios en un pie no ulcerado puede corresponder a una artropatía de Charcot. Síntomas sistémicos como fiebre o escalofríos, al igual que leucocitosis solo se presentan en un tercio de los casos de infección¹¹.

Los agentes participantes en la infección del pie diabético varían según se traten de una infección superficial o profunda. Principalmente el *Staphylococcus Aureus* y el *streptococcus spp* son los protagonistas^{18, 19, 20}.

La presencia de osteomielitis es importante para decidir la duración de la terapia antibiótica y/o la necesidad de tratamiento quirúrgico²¹.

Los tratamientos quirúrgicos necesarios suelen ser variados, desde un desbridamiento simple de la úlcera hasta una amputación menor o mayor, y también el drenaje de abscesos con o sin resección del hueso afectado²¹. Para conseguir la mayor calidad de vida del paciente, la amputación, ya sea mayor o menor, debe de ser la última salida y debe de ser evitada en medida de lo posible.

Por ello el desbridamiento, que consiste en la eliminación del tejido necrótico, desvitalizado e infectado de la úlcera, es una tarea de suma importancia para la

consecución de la herida completa. La presencia de dichos tejidos provoca el retardo del tiempo de curación por el no crecimiento de los tejidos colindantes sanos que por lo contrario suelen heredar la infección.

TERAPIA LARVAL

Existen numerosas terapias y tratamientos conocidos para el cuidado y cura de las úlceras del pie diabético pero hasta el momento la evidencia de que productos son más adecuados en cada fase de cura es escasa.

La terapia larval^{22,23,24} consiste en la utilización de larvas vivas de mosca, biológicamente estériles, para el tratamiento de heridas crónicas de difícil curación como las úlceras por presión, las descritas úlceras del pie diabético, úlceras por estasis venosa, etc.

El tratamiento de las heridas crónicas requiere una mirada multidisciplinaria para conseguir paliar los diferentes problemas que presentan cada una de ellas. Hablamos de la humedad, la presión, el tejido necrótico y las infecciones²².

A menudo nos encontramos con heridas infectadas por bacterias resistentes a antibióticos como el Staphylococcus Aureus, Pseudomona, Escherichia Coli y el streptococcus SPP^{25,26}, que provocan largos tratamientos y tiempos de cura. Las principales larvas utilizadas son la Lucilia Sericata y la Lucilia Cuprina²⁷. Se encontró que dicha terapia no solo favorecía a la eliminación de bacterias resistentes y al desbridamiento sino que ayudaba a estimular el proceso de cicatrización²² consiguiendo así reducir notoriamente las semanas de curación.

Figura 4.



DATOS HISTORICOS

Los beneficios de la utilización de las larvas fueron observados en 1557²⁸. Las evidencias de los efectos ya se reflejaban en las pinturas históricas de los mayas, Birmania, China y los aborígenes en Australia²⁹. Los gusanos fueron utilizados por el cirujano jefe de Napoleón y por funcionarios médicos confederados en la guerra civil para mejorar el tejido de granulación y acortar el proceso de curación³⁰. Con la introducción y el uso generalizado de antibióticos esta terapia fue olvidada e inutilizada pero en los últimos años con la creciente incidencia de resistencia a los medicamentos por parte algunas bacterias y la necesidad de reducir cortes hospitalarios, ha vuelto a resurgir el interés de la terapia con larvas de mosca para el manejo de numerosas heridas crónicas.

Los gusanos no se utilizaron en la época moderna hasta que William Baer utiliza MDT en su tratamiento de infecciones óseas y de tejidos blandos durante la Primera Guerra Mundial³¹. Los ensayos clínicos no se llevaron a cabo hasta 1990.

DESBRIDAMIENTO Y CICATRIZACION

Hoy en día, con el aumento de la tasa de no curación de las heridas crónicas del pie diabético, el interés de la MDT como una modalidad de tratamiento ha atraído mayor atención, y una mayor consideración como un tratamiento de primera línea. Se utiliza ampliamente en el Reino Unido en situaciones tanto de la comunidad y de hospital, pero aún sigue siendo una modalidad potencialmente infrautilizada en muchos mercados de cuidado de heridas, de hecho esta terapia es utilizada en la mayoría de las ocasiones cuando otras medidas convencionales fallan.

Según la actualización de 2013 de European Wound Management Association sobre el desbridamiento es la principal necesidad para motivar el proceso funcional de la reparación de los tejidos³². Tradicionalmente, los médicos han empleado diversos métodos para desbridar heridas, incluyendo medidas quirúrgicas, hidroterapia, apósitos en húmedo o seco, autolíticos, etc. Sin embargo, muchas de estas modalidades pueden causar efectos negativos a la herida y alargar el proceso de curación lo cual significaría disminuir la calidad de vida del paciente.

El desbridamiento es el arma más potente de la terapia larval. La utilización del gusano elimina eficazmente el tejido desvitalizado dañando mínimamente el tejido

colindante³³: No obstante, es probable que exista una pequeña hemorragia³⁴ El olor que proviene de la herida se ve disminuido con la MDT³⁵. La terapia larval completa requiere un promedio de 2-3 ciclos de gusanos, con una duración de 3-5 días³⁶.

El desbridamiento por parte de las larvas se produce por dos mecanismos; en primer lugar los ganchos de la boca de los gusanos y la aspereza del cuerpo actúan sobre el tejido necrótico irritando el lecho de la herida³⁷. En segundo lugar durante su proceso digestivo, los gusanos segregan enzimas digestivas proteolíticas, disolviendo así el tejido necrótico^{38, 39}. Más recientemente, se ha encontrado que las enzimas segregadas por las larvas mejoran la formación de plasmina y estimula la fibrinólisis. El fomento de la ruptura de la escara de fibrina que se acumula en las heridas crónicas mantiene la herida libre de infección e inflamación y favorece la cicatrización de la herida⁴⁰.

RESULTADOS ANTIMICROBIANOS

Como citábamos anteriormente la existencia de bacterias resistentes y el poco efecto que ejercían sobre estas los productos antimicrobianos, aumentó el interés por las terapias a través de larvas que poco a poco se habrían pasado como tratamiento de las UPD. En numerosos estudios comprobaron que la forma más óptima de luchar contra estas bacterias eran los gusanos biológicamente esterilizados.

Harris et al (2013)⁴¹ descubrió la inhibición de la biopelícula de *Staphylococcus Epidermis* por la enzima quimotripsina excretada y segregada por determinados gusanos. En dichas excreciones y secreciones se encontró no sólo mecanismos para romper las biopelícula, sino que también prevenían la formación de estas biopelículas en superficies tales como polietileno, acero inoxidable y titanio^{42,43}.

Van der Plas et al en 2008⁴⁴ asociaba las excreciones y secreciones de larvas con las biopelículas de descomposición de *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomona aeruginosa*, y describió la capacidad de ingerir y destruir a las bacterias en su tracto digestivo⁴⁰.

También es importante mencionar que las excreciones y secreciones larvales contienen amoníaco, bicarbonato de amonio y carbonato de calcio, que puede alcalizar bases de la herida y además inhibir el crecimiento bacteriano⁴⁵.

OBJETIVOS

General:

- Valorar la eficacia clínica de la terapia larval en el manejo de las úlceras del pie diabético.

Específicos:

- Valorar la eficacia de la terapia larval en la cicatrización de las úlceras del pie diabético.
- Comparar la eficiencia del tratamiento larval con la de otras terapias de desbridamiento convencionales.
- Conocer el coste-efectividad que acarrea la utilización de la terapia larval para el cuidado de las úlceras del pie diabético.

METODOLOGIA

Tipo de estudio:

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre el efecto de la terapia larval en las úlceras de pie diabético.

Estrategia de búsqueda:

En la busque bibliográfica se han utilizado las siguientes bases de datos:

- Medline
- Cuiden plus
- Embase
- Lilacs

Para la búsqueda en Medline se utilizó los descriptores del Medical Subject Headings (MeSH) y para las demás bases los descriptores propios de sus tesauros.

Se realizó una búsqueda inversa analizando la bibliografía de los artículos localizados.

Los descriptores utilizados han sido: Diabetic foot, foot ulcer, maggot, larval therapy, cost-efficiency, debridement.

Los estudios se seleccionaron a partir del título y del resumen del mismo y se obtuvieron a texto completo para un análisis más detallado.

Inclusión:

- Estudios sobre pacientes con diabetes que sufren úlceras del pie diabético de tipo neuropática, isquémica o neuroisquémica en los que se utilizó la terapia larval o esta se comparó con otras terapias convencionales.
- Estudios que tuvieran un diseño prospectivo (cohortes, series de casos con seguimiento) o ensayos.

Exclusión:

- Artículos no publicados (literatura gris).
- Estudios sobre manejo de la úlcera del pie diabético que no usen la terapia larval.
- Estudios con diseño transversal, retrospectivo o revisiones.

Calidad metodológica:

Para la valoración de los estudios se utilizó la guía de valoración crítica de ensayos clínicos aleatorios del Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Se seleccionaron aquellos estudios que obtuvieron una puntuación igual o superior a 5 puntos.

Datos que se extrajeron de los estudios:

- Generales:
 - Autor/es y año de publicación
 - País
 - Diseño del estudio
 - Número participantes, número y tipo de heridas
 - Intervención y control (si procede)
 - Edad media
- Datos sobre efectividad clínica:
 - Manejo del tejido desvitalizado y/o eliminación de agentes microbianos.
 - Número o Porcentaje de úlceras de pié diabético cicatrizadas.
 - Porcentaje de tejido de granulación de la herida.
 - Porcentaje reducción del tamaño de la herida.
 - Tasa de amputaciones.
- Datos sobre rentabilidad (coste-efectividad)

Síntesis de los datos:

Las variables cuantitativas se presentan como medias y desviación estándar y las cualitativas como frecuencias y porcentajes.

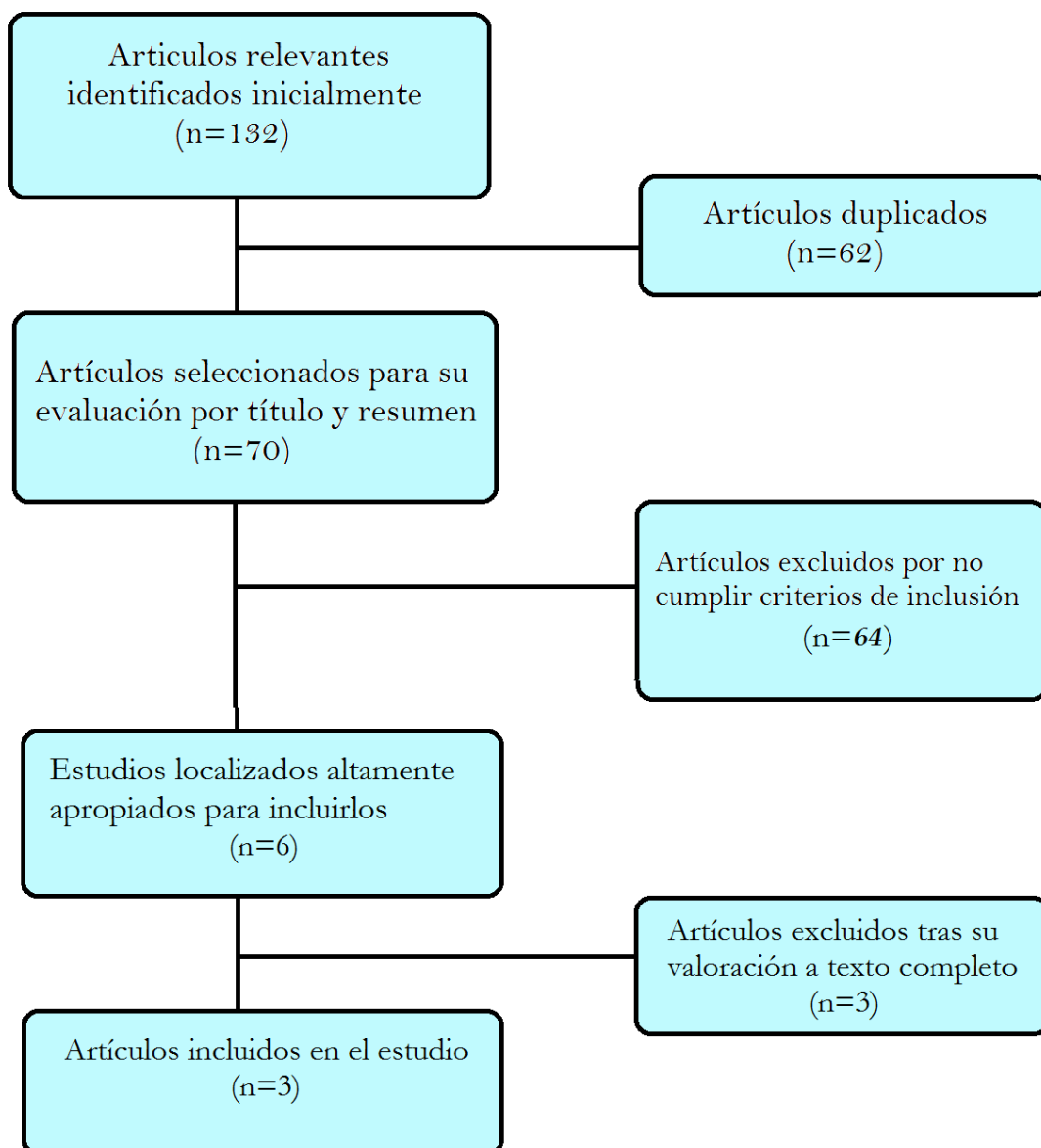
La medida de efecto estimado ha sido el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se ha realizado una síntesis cuantitativa de los datos mediante un meta-análisis usando el doble modelo, por un lado de efectos fijos (concretamente por inverso de la varianza) y de efectos aleatorios para confirmar la robustez de los resultados (concretamente el modelo de DerSimonian-Laird que se basa en considerar diferentes efectos en cada estudio, lo que introduce variabilidad adicional, y aunque produce una medida global con un intervalo de confianza más amplio que los modelos de efectos fijos, pero es más útil para cuando existe heterogeneidad entre los estudios y ayuda en la confirmación de los datos).

Para el análisis de la heterogeneidad de los estudios se ha utilizado la Q de Cochran y la consistencia mediante la I² de Higgins y Thompson, que se basa en los valores de heterogeneidad de la Q de Cochran.

RESULTADOS

Se identificaron 132 estudios primarios: 127 en la MEDLINE/PUBMED, 4 en LILACS, 0 en la EMBASE y 1 en CUIDEN. Los resultados sobre estudios incluidos y excluidos se presentan en la figura 5.

Figura 5. Diagrama de flujo de estudios incluidos y excluidos.



Como podemos observar 62 estudios fueron eliminados por estar duplicados por lo que se preseleccionaron inicialmente 70 artículos diferentes sobre la terapia larval, de estos últimos, 64 fueron eliminados por no cumplir criterios de inclusión tras ser evaluados

por título y resumen utilizándose seis estudios potencialmente relevantes que fueron analizados a texto completo.

Finalmente, tras la lectura detallada a texto completo descubrimos que solo tres^{46, 47, 48} cumplían firmemente criterios de inclusión y eran aptos para ser utilizados para el presente estudio, siendo eliminados los otros tres^{49, 50, 51}, uno por ser una carta, otro por ser un experimento en el que evalúan las particulares de las larvas, y otro por tratar heridas causadas por otras enfermedades ajenas a la diabetes.

En la figura 6 se muestran las principales características extraídas de cada estudio (autor y año, país, número de heridas, diseño del estudio, intervención y control, media de edad de los sujetos estudiados, número de sujetos, y resultados principales, así como comentario breve de los revisores)

Figura 6. Datos extraídos de cada estudio

AUTOR AÑO	PAÍS	NUM. DE PERSONAS Y HERIDAS	DISEÑO DEL ESTUDIO	INTERVENCIÓN Y CONTROL (HERIDAS)	MEDIA DE EDAD	RESULTADOS	COMENTARIOS
Sherman 2003 ⁴⁶	Estados Unidos	18 Personas con 20 UPD	Cohortes	Terapia larval (14) Terapia convencional (14)	63 (53-74) 68 (53-82)	-Tasa de curación: 5/14 MDT 3/14 TC -Tiempo de curación: 15 MDT / 18 TC -Porcentaje de tejido de granulación tras 4 semanas: 56% (34-77) MDT / 15% (1-30) p=0.016	8/18 heridas fueron tratadas tanto con MDT como con CT
Bowling et al. 2007 ⁴⁷	Estados Unidos	13 personas con 13 UPD	Serie de casos. Diseño longitudin.	Terapia larval	62 (46-79)	-Tamaño inicial: 3.14 cm ² -Tamaño final: 2.39 cm ² -Tasa de eliminación de la MRSA 12/13	
Aarón et al. 2009 ⁴⁸	Malasia	54 personas con 25 UPD en cohorte terapia larval y 29 UPD en cohorte desbridamiento quirúrgico.	Cohortes	Terapia larval Desbridamiento quirúrgico	55 55	-Tasa de curación: 14/25 MDT 18/29 SD -Tasa de amputación: 5/25 MDT 11/29 SD	Los autores citaban el estudio como casos y controles es un estudio de cohortes.

Como podemos observar se trata de dos estudios de cohortes desarrollados en EEUU⁴⁶ y Malasia⁴⁸ y una serie de casos con seguimiento prospectivo realizada también en los EEUU⁴⁷. Son estudios de muestra pequeña y sólo el de Aarón⁴⁸ supera los 50 pacientes.

Los dos estudios de cohortes comparan la terapia larval con terapia convencional (TC)⁴⁶ y desbridamiento quirúrgico (SD)⁴⁸, en pacientes con una edad que se aproxima a los 60 años.

De los principales resultados podemos destacar que mientras en el estudio de Sherman⁴⁶ la tasa de curación es mayor en la MDT (5/14) que en la TC (3/14) en el estudio de Aarón⁴⁸ es mayor en la SD (18/29) que en la MDT (14/25). En el estudio de Sherman⁴⁶ podemos comprobar que el tiempo de curación de la MDT es de 15 semanas de media mientras que las úlceras tratadas con TC necesitaron tres semanas más de media (18 semanas). La terapia larval sin embargo dio mejores tasas de amputación en el estudio de Aarón⁴⁸ en heridas tratadas con MDT que con SD y solo en 5 de los 25 casos hubo que amputar, siendo amputación mayor solo en 1 de los casos y 4 amputaciones menores. En el caso de las heridas tratadas con SD hubo 11 casos de amputación de los 29 pacientes con este tratamiento correspondiendo 6 a amputaciones mayores y 5 a amputaciones menores.

Por otro lado, en el estudio de Frank⁴⁷ donde no hubo comparación entre terapias, se estimó la curación de las heridas tratadas con MDT comparando el tamaño inicial y final de estas y valoró la eliminación de Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). Las heridas se redujeron casi a la mitad y la eliminación de MRSA se consiguió en 12 de los 13 casos.

EFFECTIVIDAD CLÍNICA

METANÁLISIS

Dos estudios fueron seleccionados para la realización del metanálisis por presentar el uso de la terapia larval comparado a las terapias convencionales evaluando tasa de curación y el resultado de cicatrización. En el estudio de Sherman⁴⁶ participaron 18 pacientes diabético con 20 úlceras del pie diabético en total. Seis heridas fueron tratadas con terapia larval, seis con terapia convencional y ocho, primero con terapia convencional y posteriormente con terapia larval. En el estudio de Aarón⁴⁸ participaron 54 pacientes de los cuales 25 se trataron con terapia larval y 29 con desbridamiento quirúrgico.

Los resultados se presentan en la figura 7.

Figura 7. Resultados del meta-análisis

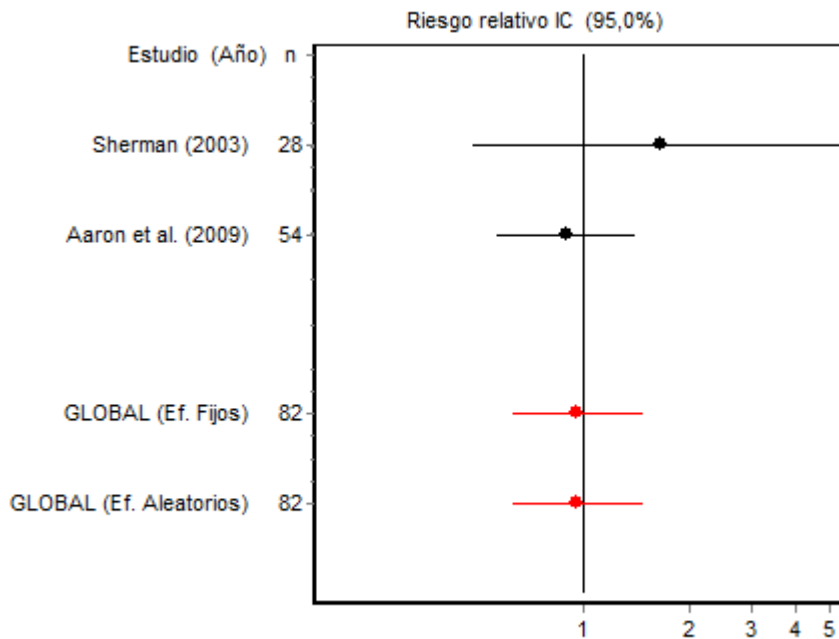
Estudio (Año)	N	RR	IC	Pesos (%)	
				E. Fijos	E. Aleatorios
Sherman (2003)	28	1.67	0.49-5.67	11.8519	11.8519
Aarón et al. (2009)	54	0.90	0.58-1.41	88.1481	88.1481
Efectos fijos	82	0.97	0.64-1.48		
Efectos aleatorios	82	0.97	0.64-1.48		

Q de Cochran= 0,85 (p=3,36)

I²=0%

En la figura 8 se presenta el gráfico de forest-plot de este meta-análisis.

Figura 8. Gráfico de forest-plot.



Como se puede observar según estos datos no hay un efecto directo en la tasa de cicatrización de la terapia larval comparada con la terapia convencional.

COSTE-EFECTIVIDAD

Con respecto a la rentabilidad no se encontraron estudios relevantes aunque construyendo un marco teórico si hubo numerosos artículos^{33,52,53,54} que hacían referencia al gran coste que suponía la curación de estas heridas de difícil cicatrización como son las úlceras del pie diabético y exponían como solución el uso de la terapia larval. Frank⁴⁷ tras su investigación afirmó que las larvas suponen un seguro y rentable tratamiento en contraste con el gasto que supone la cantidad de antibióticos potencialmente tóxicos utilizados para la eliminación de ciertas bacterias resistentes.

Por falta de información no podemos asegurar que la terapia larval suponga menos costes que otras terapias como los hidrocolóides y el desbridamiento quirúrgico.

DISCUSION

La terapia larval es un tratamiento muy innovador, sobretodo en España donde aún no se ha puesto a prueba, por lo que buscar estudios que incluyan dicha terapia resulta una tarea bastante difícil. Dicha terapia no solo es utilizada en pacientes diabéticos sino en múltiples heridas de difícil curación, la mayoría de los estudios encontrados examinaban el uso de la terapia larval en pacientes con enfermedades crónicas que mantenían a estos encamados por largos periodos de tiempo, también heridas quirúrgicas y algunos por éxtasis venosas. La búsqueda se realizó en las bases de datos de mayor relevancia en cuanto a salud se refiere^{50,22}.

En la presente investigación sobre la terapia larval, por ser un tema de gran novedad fueron pocos los estudios encontrados inicialmente para formar parte de dicha investigación y tras ser revisados detalladamente solo tres estudios cumplieron los criterios de inclusión. Al ser una terapia poco utilizada son muy pocos los estudios de seguimiento que se han hecho hasta el momento, de los cuales muchos están aún en fase de publicación.

Todos los estudios seleccionados trabajaron con pacientes diabéticos que sufrían úlceras de pie diabético, tanto Sherman⁴⁶ como Bowling⁴⁷ en sus investigaciones aplicaron la terapia larval en ciclos de 48 horas, este último afirma que las larvas después de 48 horas se vuelven menos activas por lo que una duración mayor de la aplicación con las mismas larvas no serviría de nada.

En el estudio de Sherman⁴⁶ utilizaron entre cinco y ocho larvas por centímetro cuadrado y en el de Frank⁴⁷ diez por centímetro cuadrado, ambos junto a Aarón⁴⁸ coincidían en que las larvas debían de ser cubiertas con gasas ligeras para favorecer la oxigenación.

En cuanto a las características de las heridas, en el estudio de Sherman⁴⁶ se seleccionaron las heridas de mayor tamaño y con mayor cantidad de tejido necrótico para ser tratadas con larvas.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática trabajaron con una muestra muy pequeña, y heterogénea. Este dato ha podido comprometer la detección de

diferencias estadísticamente significativas entre la terapia larval y las terapias convencionales, añadiendo además que solo en dos de estos tres estudios se compararon ambas terapias, es decir, se trata de estudios de baja potencia y por tanto el hecho de no encontrar diferencias entre los grupos se puede deber más a un error de tipo beta que a la propia terapia, por lo que se hace necesario más estudios y de mayor tamaño antes de poder determinar el efecto real de la misma.

Por otro lado, el tiempo de seguimiento fue pequeño lo que pudo haber perjudicado la medición de algunos resultados, como la cicatrización, dada la cronicidad de las UPD. Debido a la escasez de información proveniente de los estudios no podemos afirmar que la efectividad de la terapia larval sea mayor que en otras terapias convencionales, pero tampoco al contrario.

Pese a no encontrar diferencias significativas en cuanto a desbridamiento, cicatrización y amputación, tanto en el estudio de Sherman⁴⁶ como en el de Aarón⁴⁸ podemos comprobar que el tiempo de curación fue mucho menor en la terapia larval que en las terapias convencionales. ,

Sherman⁴⁶ afirmó que las heridas tratadas con terapia convencional necesitaron una semana más de duración (cinco en total) que las heridas tratadas con larvas (cuatro semanas) y que aun así las heridas tratadas con terapia convencional todavía estaban cubiertas con tejido necrótico en más del 33% de su superficie.

Aarón de igual modo confirmó que la real diferencia ocurrió en la duración de la hospitalización entre los dos grupos. Y aunque Frank⁴⁷ no comparara en su estudio dos tratamientos diferentes sino que solo evaluó la terapia larval, es significativo que la media de duración del tratamiento solo fuera de tres semanas, con un rango entre una y cinco semanas.

Con respecto a la rentabilidad de los tratamientos, en los estudios utilizados en la presente revisión no encontramos datos comparables por lo que no podemos revelar resultados válidos.

Podemos hacer referencia a Frank⁴⁷, el cual tras su investigación aseguró que las larvas resultan ser un tratamiento rentable en comparación a los gastos que suponen la cantidad de antibióticos utilizados para la eliminación de ciertas bacterias resistentes.

CONCLUSIONES

En la presente revisión sistemática no hemos encontrado diferencias significativas entre la terapia larval y las terapias convencionales en la cicatrización de las úlceras de pie diabético. Probablemente, el escaso número de estudios encontrados y el escaso tamaño de la muestra utilizada por dichos estudios ha influido notoriamente en los resultados.

En cuanto al desbridamiento, solo un artículo comparó la terapia larval con otras terapias convencionales. Los datos parecen favorables hacia la terapia larval pero al ser un sólo estudio habría que tomar estos datos con cautela.

También se han encontrado diferencias en cuanto al número de amputaciones, en las cuales, los resultados son favorables para la terapia larval. Serían necesarios más estudios que confirmaran esta hipótesis.

Por último, en los estudios incluidos y comparados no hemos encontrado datos que nos permitan comparar en cuanto a rentabilidad (coste-efectividad) del uso de la terapia larval con respecto a otras terapias convencionales. Pero sí, a lo largo de nuestra investigación y en la construcción de un marco teórico, varios estudios^{33,52,53,54} afirmaban sobre la rentabilidad que suponía la utilización de dicha terapia.

CONFLICTO DE INTERESES

Ni la autora ni el tutor que dirigió la investigación tenemos conflicto de intereses. No es un proyecto financiado por ninguna entidad pública ni privada y no esperábamos ningún resultado en concreto por el que nos pudiéramos dejar influir.

BIBLIOGRAFIA

1. www.who.int/diabetes/global-report © World Health Organization 2016 WHO/NMH/NVI/16.3
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica - Diabetes Mellitus. Brasília: Ministério da Saúde; 2006
3. Cerezo BAM, Cuervo RD, Respuestas humanas de la persona con pie diabético. PARANINFO DIGITAL. MONOGRÁFICOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD ISSN: 1988-3439 - AÑO VII – N. 17 – 2013 Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n17/040.php>
4. Edward Gregg, Ph.D., chief, epidemiology and statistics branch, division of diabetes translation, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Joel Zonszein, M.D., director, clinical diabetes center, Montefiore Medical Center, New York City; April 17, 2014, New England Journal of Medicine. HealthDay
5. John L. Zeller, MD, PhD, Ulceras por presión. JAMA, 23/30 de Agosto, 2006— Vol 296, No. 8
6. Laureano JA, Amador PAG, López HMR, Tecuatl TJA. Caso clínico del adulto mayor con pie diabético. Rev Paraninfo Digital, 2013; 17. Disponible en: <http://0-www.index-f.com.avalos.ujen.es/para/n17/042.php>
7. Cristina Miyuki Okumoto Hirota, Maria do Carmo Lourenço Haddad, Maria Helena Dantas de Menezes Guariente, Pé diabético: o papel do enfermeiro no contexto das inovações terapêuticas. Cienc Cuid Saude 2008 Jan/Mar; 7(1): 114-120
8. Murat Korkmaz, Yalçın Erdogan, Mehmet Balcı, Dilsad Amanvermez Senarslan, And Neziha Yılmaz. Preoperative medical treatment in patients undergoing diabetic foot surgery with a Wagner Grade-3 or higher ulcer: a retrospective analysis of 52 patients. Received: 23 May 2012; Revised: 9 July 2012; Accepted: 15 July 2012; Published: 17 August 2012 3:10.3402
9. Asim Ulcay, Ahmet Karakas, Mesut Mutluoglu, Gunalp Uzun, Vedat Turhan, Hakan Ay, Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: A retrospective cohort study. Pak J Med Sci. 2014 Jan-Feb 30(1): 28-31

10. Pérez RMC, Godoy S, Mazzo A, Nogueira PC, Trevizan MA, Mendes IAC, Cuidado en los pies diabéticos antes y después de intervención educativa. ENFERMERIA GLOBAL. ISSN 1695-6141 AÑO 2013 N°29 Disponible es: www.um.es/eglobal/
11. Beltrán BC., Fernández VA., Giglio MS., Biagini AL., Morales IR., Pérez GJ. y E.U. Aburto TI, Tratamiento de la infección en el pie diabético. 2001
12. Serrano CJL; Pérez CFJ; Benlamin MB; Lorenzo MR; Latre LA; Boubes BI. Prevención primaria en el pie diabético. Rev Paraninfo Digital, 2013; 19. Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n19/282d.php>
13. Lázaro-Martínez JL, Cecilia-Matilla A, Aragón-Sánchez J, García-Morales E, García-Álvarez Y, Álvaro-Afonso F. Tratamiento de úlceras infectadas de pie diabético. Rev ROL Enferm 2013; 36(11):741-746
14. Lázaro Martínez, J. L., García Morales, E., Cecilia Matilla, A., García Álvarez, Y., Allas Aguado, S., Álvaro Afonso, F. J., ... & Turón Fajardo, J. (2011). Protocolo de primeras consultas Unidad de Pie Diabético. *REDUCA (Enfermería, Fisioterapia y Podología)*, 3(5).
15. P. Jayaprakash , Anil Bhansali , Shobhit Bhansali , Pinaki Dutta , R. Anantharaman , G. Shanmugasundar ,y M. Ravikiran. Validación de los métodos de noche en la evaluación de la neuropatía periférica diabética. Indian J Med Res. 06 2011; 133 (6): 645-649.
16. Revista Pie-diabetico.net Clasificación de Wagner del pie diabético
17. González de la Torre, H., Mosquera Fernández, A., Quintana Lorenzo, M., Perdomo Pérez, E., & Quintana Montesdeoca, M. (2012). Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. Gerokomos, 23(2), 75-87.
18. Omer Salahuddin, Muhammad Azhar, Aqsa Imtiaz, and Munawer Latif. A developing world experience with distal foot amputations for diabetic limb salvage. Received: 28 July 2013; Revised: 7 September 2013; Accepted: 23 September 2013; Published: 21 October 2013 4:10.3402
19. AbuBakr H. Widatalla, Seif ElDin I. Mahadi, Mohamed A. Shower, Shadad M. Mahmoud, A.E. Abdelmageed, And Mohamed ElMakki Ahmed, MS, FRCSEd, Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. 2012,3: 18809
20. Basavraj S Nagoba, Rajan C Gandhi, Bharat J Wadher, Arunkumar Rao, Amol R Hartalkar, Sohan P Selkar. A simple and effective approach for the treatment

- of diabetic foot ulcers with different Wagner grades. *Int Wound J* 2010; 7:153–158
21. Fariñas, R. C., Clemente, P. I., Valenzuela, A. R., de Castro, O. G. T., Moreno, E. A., Perucho, N. S., & Martos, D. Autores.
 22. Téllez, G. A., Acero, M. A., Pineda, L. A., & Castaño, J. C. (2012). Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. *Biomédica*, 32(3), 312-20.
 23. Martini RK, Sherman AR. Desbridamiento gusano terapia. *J Bras Med*. 2003; 85: 82-5.
 24. Sherman RA, Hall MJR, Thomas S. medicinales Gusanos: un antiguo remedio para algunas aflicciones contemporáneas *Annu Rev Entomol*. 2000; 45 :. 55-81
 25. Sherman RA, Wyle FA. Low-cost, low-maintenance rearing of maggots in hospitals, clinics and schools. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54:38-41.
 26. Thomas S, Andrews AM, Hay NP, Bourgoise S. The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study. *J Tissue Viability*. 1999;9:127-32.
 27. Nigam, Y., Bexfield, A., Thomas, S., y Ratcliffe, NA **terapia larval: la ciencia y la implicación para combatir la infección II-gusanos parte CAM**. *Evid Based Complemento Alternat Med* . 2006 ; 3 : 303-308
 28. Goldstein, HI **gusanos en el tratamiento de infecciones de la herida y el hueso**. *J Bone Joint Surg Am*. 1931 ; 13 : 476-478
 29. Pritchard DI, Nigam Y (2013) Maximising the secondary beneficial effects of larval debridement therapy. *J Wound Care* 22(11): 610–16
 30. Larrey D (1829) Des vers ou larves de la mouche bleue. *Clin Chir* 1: 51
Marineau ML, Herrington MT, Swenor KM, Eron LJ (2011) Maggot debridement therapy in the treatment of complex diabetic wounds. *Hawaii Med J* 70(6): 121
 31. Baer WS (1931) The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg* 13: 438–75
 32. Strohal R, Apelqvist J, Dissemmond J et al (2013) The EWMA Document: Debridement. *J Wound Care* 22(Suppl. 1): S1–S52
 33. Rafter L (2013) Using larval therapy in the community setting. *Br J Community Nurs* 18(12): S20–S22

34. Steenvoorde P, van Doorn LP (2008) Maggot debridement therapy: serious bleeding can occur: report of a case. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 35(4): 412–14
35. Tanyuksel M, Araz E, Dundar K et al (2005) Maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in a military hospital setup in Turkey. *Dermatol* 210(2): 115–18
36. Sherman RA (2009) Maggot therapy takes us back to the future of wound care: new and improved maggot therapy for the 21st century. *J Diabetes Sci Technol* 3(2): 336–44
37. Jarczyk G, Jackowski M, Szpila K, Boszek G, Kapelaty S (2008) Use of *Lucilia sericata* blowfly maggots in the treatment of diabetic feet threatened with amputation. *Acta Angiologica* 14(2): 42–55
38. Hobson RP (1931) On an enzyme from blow-fly larvae (*Lucilia sericata*) which digests collagen in alkaline solution. *Biochem J* 25: 1458–63
39. Vistnes LM, Lee R, Ksander GA (1981) Proteolytic activity of blowfly larvae secretions in experimental burns. *Surgery* 90(5): 835–41
40. Van der Plas MJ, Andersen AS, Nazir S et al (2014) A novel serine protease secreted by medicinal maggots enhances plasminogen activator-induced fibrinolysis. *PloS One* 9(3): e92096. doi: 10.1371/journal.pone.0092096
41. Harris L, Nigam Y, Sawyer J, Mack D, Pritchard DI (2013) *Lucilia sericata* chymotrypsin disrupts protein adhesin-mediated staphylococcal biofilm formation. *Appl Environ Microbiol* 79(4): 1393–5
42. Harris LG, Bexfield A, Nigam Y, Rohde H, Ratcliffe NA, Mack D (2009) Disruption of *Staphylococcus epidermidis* biofilms by medicinal maggot *Lucilia sericata* excretions/secretions. *Int J Artif Organs* 32(9): 555–64
43. Cazander G, van de Veerdonk MC, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Schreurs MW, Jukema GN (2010a) Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials. *Clin Orthop Relat Res* 468(10): 2789–96. doi: 10.1007/s11999-010-1309-5
44. Van der Plas MJ, Jukema GN, Wai SW et al (2008) Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 61(1): 117–122

45. Prete PE (1997) Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extract on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. *Life Sci* 60: 505–10
46. Sherman, R. A. (2003). Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes care*, 26(2), 446-451.
47. Bowling, F. L., Salgami, E. V., & Boulton, A. J. (2007). Larval therapy: a novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 30(2), 370-371.
48. Aaron, P. G., Ahmad, N. W., Lee, H. L., Ariff, A. M., Saranam, M., Naicker, A. S., & Osman, Z. (2009). Maggot debridement therapy with *Lucilia cuprina*: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers. *International wound journal*, 6(1), 39-46.
49. Mumcuoglu, K. Y., Ingber, A., Gilead, L., & Stessman, J. (1998). Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes care*, 21(11), 2030.
50. Mumcuoglu, K. Y., Ingber, A., Gilead, L., Stessman, J., Friedmann, R., Schulman, H., & Bichucher, H. (1999). Maggot therapy for the treatment of intractable wounds. *International journal of dermatology*, 38(8), 623-627.
51. Margolin, L., & Gialanella, P. (2010). Assessment of the antimicrobial properties of maggots. *International wound journal*, 7(3), 202-204.
52. Linger, R. J., Belikoff, E. J., Yan, Y., Li, F., Wantuch, H. A., Fitzsimons, H. L., & Scott, M. J. (2016). Towards next generation maggot debridement therapy: transgenic *Lucilia sericata* larvae that produce and secrete a human growth factor. *BMC biotechnology*, 16(1), 1.
53. Fitzpatrick M. Tiny “surgeons” prove surprisingly effective. *JAMA*. 2000; 284: 2306-7.
54. Sherman RA, Sherman J, Gilead L, Lipo M, Mumcuoglu KY. Maggot debridement therapy in out-patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82: 1226-9.