



**COMPARACIÓN DE TRES TRATAMIENTOS PARA LA CICATRIZACIÓN DE
HERIDAS CRÓNICAS Y SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA
ANTIMICROBIANA. REVISIÓN DOCUMENTAL**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD**

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C.

2025



**COMPARACIÓN DE TRES TRATAMIENTOS PARA LA CICATRIZACIÓN DE
HERIDAS CRÓNICAS Y SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA
ANTIMICROBIANA.
REVISIÓN DOCUMENTAL**

**STEFANIA DUCUARA CARDENAS
JULIETH GERALDINE ECHEVERRY RODRIGUEZ**

**MSc. INGRED PINILLOS MEDINA
Docente**

**MSc. SUSAN LORENA CASTRO MOLINA
Docente**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C.**

2025

DEDICATORIA

A mi hermano Jean Paul Echeverry, a donde quiera que voy siempre me gusta que me reconozcan por ser tu hermana, porque ese es mi mayor orgullo: ser tu hermana menor. Gracias por ser mi referente, mi risa y mi raíz. A mi madre Yuddy Rodríguez, por sus sacrificios silenciosos, mi eterna guía y apoyo inquebrantable. A mi padre John Echeverry, el arquitecto de mis sueños, un alma joven atrapada en la forma del héroe de mi vida. A mis abuelitos Leonor Montenegro y Jesús Rodríguez, por su amor eterno y sabiduría embebida en un abrazo. A mi compañero de vida, Nicolas Marin, por sostenerme en cada paso. Y a Tiky, mi luz, que con su silencio me acompañó más de lo que las palabras podrían decir, hoy no estás físicamente, pero vives en mi corazón y en cada paso que me trajo hasta aquí. A todos, gracias por ser mi fuerza, mi hogar y mi inspiración- **Julieth G. Echeverry R..**

A mí madre, la mujer que más admiro en el mundo, que siempre estuvo, está y estará ahí para mí, gracias por tu apoyo incondicional y por cada palabra de aliento.

A mi padre, un hombre ejemplar, trabajador, honesto, el mejor hombre y padre del mundo. Mis hermanos, Geraldine Ducuara Cardenas, el motor de la casa, mi hermanita consentida, gracias por tus ocurrencias y alegría, por estar siempre pendiente de tus hermanos.

Yuseb Ducuara Cardenas mi confidente, amigo, compañero de aventuras, sabes que siempre podrás contar conmigo, no sé qué sería de mi vida sin ustedes dos.

Mi abuelita Stella Rodríguez, gracias por tu tenacidad, fuerza y carácter, gracias por cuidarnos con mucho amor y sazón en cada receta. Mi sobrina Karoline Sofía, el tesoro de la familia, tú vida comienza y estoy inmensamente feliz de ser tú tía. Mis mascotas, Mailo, Nahia, Nela y Mimi, cada uno me acompañó en medio de noches largas con café y trabajos, por ustedes escogí el énfasis y sé que fue una de las mejores decisiones de mi vida.

Stefania Ducuara C...

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Resumen.....	7
2. Introducción.....	9
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Pregunta problema.....	14
5. Objetivos.....	15
5.1 Objetivo general.....	15
5.2 Objetivos específicos.....	15
6. Antecedentes.....	16
7. Marco teórico.....	19
7.1 Proceso de cicatrización de heridas crónicas.....	19
7.2 Terapia larval.....	21
7.3 Apósitos antimicrobianos.....	23
7.4 Resistencia antimicrobiana.....	25
7.5 Bacterias comunes en heridas crónicas.....	27
7.6 Antibióticos.....	27
7.7 Mecanismos de acción de los tres tratamientos.....	30
8. Diseño metodológico.....	38
8.1 Universo, población y muestra.....	38
8.2 Técnicas y procedimientos.....	38
9. Resultados y discusión.....	40
10. Conclusiones.....	52

11. Referencias bibliográficas.....	54
-------------------------------------	----

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1	35
Figura 2	37
Figura 3	48
Figura 4	49

Índice de tablas

	Pág.
Tabla 1	22
Tabla 2	25
Tabla 3	32
Tabla 4	40
Tabla 5	45
Tabla 6	50

1. RESUMEN

En el tratamiento de heridas crónicas existen diversas opciones terapéuticas que buscan promover una cicatrización efectiva y prevenir complicaciones futuras. Tradicionalmente, los antibióticos sistémicos y los apósitos convencionales han sido los métodos más utilizados; sin embargo, su eficacia puede verse comprometida por la aparición de bacterias resistentes y la formación de biopelículas. En respuesta a estos desafíos, han surgido alternativas terapéuticas innovadoras como el uso de extractos naturales con propiedades cicatrizantes (por ejemplo, *Centella asiática* o propóleos), péptidos antimicrobianos, factores de crecimiento y terapias físicas como el láser de baja intensidad. No obstante, para los fines de esta investigación, se abordarán específicamente tres enfoques terapéuticos: el uso de antibióticos, los apósitos antimicrobianos avanzados y la terapia larval.

Los antibióticos suelen ser la primera opción, aunque su eficacia se ve limitada por la creciente resistencia bacteriana. Los apósitos antimicrobianos avanzados que incorporan agentes como plata, miel o yodo crean un entorno favorable para la cicatrización, aunque su efectividad puede disminuir ante la presencia de biopelículas bacterianas. Por otra parte, la terapia larval utiliza larvas estériles para desbridar tejido necrótico y reducir la carga bacteriana, mostrando especial eficacia frente a bacterias como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM); sin embargo, presenta limitaciones frente a *Pseudomonas aeruginosa* y puede causar molestias locales.

Se realizó una revisión bibliográfica en bases como PubMed, SciELO, Web of Science y Scopus, analizando estudios clínicos y artículos de revisión. Los resultados destacan que ningún tratamiento es universalmente efectivo, por lo que, en casos complejos, una

combinación racional de terapias complementarias; como el uso de apósitos antimicrobianos junto con antibióticos, o la aplicación secuencial de la terapia larval seguida de antimicrobianos tópicos puede optimizar los resultados. Esta estrategia busca potenciar la eficacia terapéutica, reducir la carga bacteriana y prevenir el desarrollo de resistencias.

En conclusión, frente al incremento de la resistencia antimicrobiana, es fundamental explorar opciones terapéuticas complementarias y adaptar su uso según las características específicas de la herida y del paciente. Un enfoque individualizado, que integre tratamientos según la evolución clínica, representa la vía más segura y eficaz para el manejo de heridas crónicas.

PALABRAS CLAVE: Quorum sensing, resistencia antimicrobiana, péptidos antimicrobianos, antibióticos, terapia larval, apósitos antimicrobianos y heridas crónicas

2. INTRODUCCIÓN

La cicatrización de heridas constituye un proceso biológico dinámico y multifactorial, susceptible a diversas influencias como el estado inmunológico del paciente, la presencia de agentes patógenos y la estrategia terapéutica empleada (1).

En este contexto, un tratamiento óptimo promueve la formación de tejido de granulación mediante la generación de un entorno húmedo que favorezca la síntesis de colágeno y la activación de factores de crecimiento. Asimismo, debe ofrecer una protección eficaz a través de una barrera física que limite la colonización microbiana, facilite el intercambio gaseoso y controle la eliminación de exudados (2).

Históricamente, una de las estrategias más revolucionarias en el tratamiento de heridas infectadas ha sido el uso de antibióticos. El descubrimiento de la penicilina en 1928 marcó un hito en el tratamiento de infecciones bacterianas, abriendo la puerta al desarrollo de múltiples clases de antibióticos (3). No obstante, con el paso del tiempo, el uso indiscriminado y prolongado de estos medicamentos ha propiciado la emergencia de cepas bacterianas multirresistentes. Esta problemática ha limitado la efectividad de los antibióticos convencionales y ha generado una crisis sanitaria global en torno a la resistencia antimicrobiana (4).

Ante este desafío se han explorado alternativas terapéuticas que no dependan exclusivamente de los antibióticos. Una de ellas es el uso de apósitos antimicrobianos, los cuales combinan una acción física de protección con compuestos antisépticos que actúan directamente sobre los microorganismos presentes en la herida. Entre los agentes activos más empleados se

encuentran la plata, el cadexómero yodado y la polihexametilen biguanida (PHMB), conocidos por su amplio espectro antimicrobiano (5).

En un estudio sobre la comparación in vitro de la actividad antimicrobiana de apósitos para heridas con miel, yodo y plata realizado en 2011, Bradshaw mostró que un apósito de alginato de plata tuvo una alta efectividad frente a patógenos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Enterococcus* resistente a vancomicina (6). Sin embargo, el mismo estudio evidenció una menor eficacia de este apósito frente a bacterias como *Salmonella* spp. y *Enterobacter cloacae* (7). Esto demuestra que, si bien los apósitos antimicrobianos representan una opción terapéutica viable, su efectividad puede variar considerablemente según el tipo de microorganismo presente en la herida.

Ante estas limitaciones, ha surgido la terapia larval como una estrategia innovadora para el tratamiento de heridas crónicas, especialmente aquellas infectadas por bacterias multirresistentes. Este tratamiento utiliza larvas estériles de moscas, específicamente criadas en condiciones controladas para su aplicación médica. Gracias a su hábito alimenticio saprófago y necrófago, estas larvas consumen tejido necrótico sin dañar el tejido sano circundante (8). Este efecto se logra a través de un proceso combinado de desbridamiento mecánico y enzimático, mediado por la secreción de enzimas proteolíticas y péptidos antimicrobianos que no solo limpian la herida, sino que también estimulan el sistema inmunológico innato, favoreciendo una respuesta inflamatoria controlada y eficiente que acelera la cicatrización (9).

Entre las especies más utilizadas en la terapia larval se encuentran *Lucilia sericata*, *Phaenicia sericata*, *Calliphora vicina*, *Sarconesiopsis magellanica* y *Chrysomya albiceps*. Estas moscas están ampliamente distribuidas a nivel mundial, donde cumplen un papel ecológico relevante al degradar materia orgánica en descomposición, y han demostrado también utilidad clínica

en el tratamiento de úlceras por pie diabético, quemaduras, heridas postquirúrgicas y lesiones infectadas por microorganismos multirresistentes (10). Esta técnica, conocida como biocirugía, ha cobrado creciente relevancia como alternativa eficaz, especialmente en contextos donde las opciones farmacológicas convencionales presentan limitaciones.

En conjunto, la aparición de la resistencia antimicrobiana ha obligado a reconsiderar y diversificar las estrategias terapéuticas para el tratamiento de heridas crónicas. Por ello, surge la necesidad de comparar y analizar la eficacia de estos tres enfoques antibióticos, apósitos antimicrobianos y terapia larval para orientar las decisiones clínicas hacia intervenciones más efectivas y sostenibles frente a la creciente amenaza de las infecciones resistentes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, las heridas crónicas representan un importante desafío sanitario que afecta a personas de todas las edades y condiciones clínicas. Su abordaje requiere estrategias de atención multidisciplinaria orientadas a garantizar un manejo integral y eficaz (11). A nivel mundial, se estima que más de 100 millones de personas padecen algún tipo de herida crónica, lo que genera una carga económica superior a los 100 mil millones de dólares anuales, debido a los elevados costos asociados al tratamiento prolongado, hospitalizaciones y complicaciones (135).

En América Latina, y particularmente en Colombia, también se presenta esta problemática. Un estudio de 2014 reportó una prevalencia del 2,2% de heridas crónicas en la población evaluada, con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia venosa crónica o inmovilización prolongada. Asimismo, una investigación realizada en un hospital

universitario de Bogotá encontró una prevalencia de úlceras por presión del 14,1% entre pacientes hospitalizados, siendo más común en hombres mayores de 75 años (136).

Uno de los principales desafíos asociados al tratamiento de estas lesiones es la disminución de la eficacia de los antibióticos, consecuencia directa del fenómeno de la resistencia antimicrobiana. La comunidad internacional enfrenta una emergencia de salud pública debido a este problema. Según el informe global sobre la Carga Mundial de Enfermedades (Global Burden of Disease, GBD) de 2019, se estima que aproximadamente 4,95 millones de personas en todo el mundo presentaron distintos grados de resistencia a antibióticos específicos, con un saldo de 1,27 millones de muertes directamente atribuibles a bacterias resistentes a los antimicrobianos (12). Además, la resistencia a los antibióticos se posicionó como la tercera causa de mortalidad a nivel mundial ese mismo año. Esta situación se ve agravada por el incremento de complicaciones clínicas, la prolongación del tiempo de hospitalización y el aumento de los costos para los sistemas de salud (13).

Este panorama se refleja también en otros países. En el Reino Unido, la prevalencia de heridas crónicas se estima en 3,55 por cada 1.000 habitantes. Durante el período 2006-2007, el gasto destinado al cuidado de estas lesiones alcanzó los £9,89 millones (14). Asimismo, un informe del Servicio Nacional de Salud británico estimó que el tratamiento anual de heridas representa aproximadamente el 3% del presupuesto total del sistema de salud (15). En Estados Unidos, las heridas crónicas comprometen la salud de 6,5 millones de personas, y cada año se estima un gasto de 25 mil millones de dólares en su tratamiento (16). En Brasil, un estudio reportó que el 0,6% de una muestra de 1.499 personas presentaba lesiones crónicas localizadas en las extremidades inferiores (17).

Colombia ha contribuido con datos importantes sobre esta problemática. Un estudio nacional de prevalencia realizado en 2016 por González Consuegra et al. recopiló información a través

de 310 encuestas aplicadas a personal de enfermería de distintos hospitales del país, y reportó que el 5,2% de los pacientes evaluados presentaban lesiones de piel relacionadas con el cuidado, categoría que abarca úlceras por presión, úlceras venosas y lesiones por pie diabético (18). Del total de casos, el 69,7% correspondía a lesiones de origen mecánico, como las úlceras por presión, y el 30,3% a lesiones de etiología metabólica, es decir, asociadas a enfermedades crónicas como diabetes mellitus o insuficiencia venosa (137).

Teniendo en cuenta estos estudios, la prevalencia de las heridas crónicas representa un significativo problema de salud pública, tanto para los pacientes como para los sistemas de salud de los países, debido a los elevados costos económicos asociados. Según un estudio realizado en 2010 en la Universidad del Norte en Barranquilla, los costos económicos para tratar las heridas de un paciente con una cepa multirresistente aumentan tres veces en comparación con el tratamiento de cepas no resistentes (19).

En este sentido, la resistencia antimicrobiana se posiciona como una de las problemáticas más críticas en salud pública, al incrementar la mortalidad en pacientes tratados con antibióticos de primera línea, los cuales resultan ineficaces frente a cepas multirresistentes. Además, esta situación puede derivar en discapacidades temporales o permanentes, infecciones recurrentes que requieren tratamientos más agresivos y un mayor riesgo de complicaciones. A ello se suma el impacto económico, ya que se requiere una cantidad significativamente mayor de recursos para atender estos casos (20).

Por lo tanto, la elección de un tratamiento adecuado para el manejo de heridas crónicas tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, así como en la sostenibilidad económica del sistema sanitario. A pesar de los avances actuales en el manejo de heridas, aún se desconoce el tratamiento más efectivo; por tanto, es imprescindible el análisis de información pertinente y actualizada sobre métodos para el manejo de heridas crónicas, entre

los que se incluyen la terapia antibiótica, la terapia con apósitos antimicrobianos y la terapia larval.

4. PREGUNTA PROBLEMA

Debido a lo expuesto anteriormente, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la mejor alternativa terapéutica en Colombia para el manejo de heridas crónicas, basados en el control de microorganismos patógenos, tiempo de curación, costos y beneficios?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Comparar tres tratamientos utilizados para la cicatrización de heridas crónicas y su relación con la resistencia antimicrobiana.

5.2 Objetivos específicos

- Evaluar el mecanismo de acción de la terapia larval, antibióticos y los apósitos antimicrobianos.
- Comparar la resistencia antimicrobiana, en las heridas tratadas con las diferentes terapias
- Determinar el mejor tratamiento para la curación de heridas según las necesidades de cada paciente.

6. ANTECEDENTES

Las heridas crónicas representan un importante desafío clínico, ya que no siguen el patrón normal de reparación tisular y tienden a estancarse en fases tempranas, como la inflamación persistente. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de tejido desvitalizado, exceso de exudado y colonización bacteriana, lo que impide la regeneración del tejido dañado (21). En muchos casos, las bacterias presentes en estas heridas desarrollan biopelículas, estructuras que les permiten resistir tanto a la respuesta inmunológica del huésped como a los tratamientos antimicrobianos convencionales (22). Ante el aumento global de la resistencia bacteriana, ha surgido una creciente preocupación por el uso prolongado de antibióticos, lo que ha impulsado la búsqueda de enfoques terapéuticos más sostenibles y eficaces, como los apósitos con agentes antimicrobianos y la terapia larval (23). Estas alternativas no solo contribuyen a reducir la carga bacteriana, sino que también promueven un ambiente favorable para la cicatrización, posicionándose como estrategias prometedoras frente a las infecciones resistentes (138).

En este contexto, el desarrollo de apósitos ha evolucionado notablemente a lo largo del tiempo. Desde la antigüedad, civilizaciones como la egipcia y la griega emplearon materiales naturales como miel, grasa animal, lino o resinas para cubrir heridas, aprovechando sus propiedades protectoras y antisépticas. Durante la Edad Media, era común el uso de telas impregnadas con vino, vinagre o aceites, aunque con conocimientos limitados sobre antisepsia. Fue en el siglo XIX, con los aportes de Joseph Lister y su teoría antiséptica, cuando se introdujeron prácticas fundamentales para el manejo de heridas, como el uso de gases estériles y ácido carbólico. En el siglo XX, la aparición de materiales sintéticos

permitió desarrollar apósitos más sofisticados, y en las últimas décadas se han incorporado funciones avanzadas como la actividad antimicrobiana, el control del exudado y la estimulación de la cicatrización (24).

Así, los apósitos antimicrobianos se presentan como una alternativa frente al problema de la resistencia bacteriana. Estos productos están formulados para actuar contra múltiples microorganismos mediante la incorporación de agentes como plata, cadexómero yodado o polihexametilen biguanida (PHMB). En este sentido, Yousefian (2020) evaluó la eficacia de diferentes apósitos antimicrobianos en el tratamiento de heridas crónicas, destacando su efecto positivo en la reducción de infecciones. No obstante, también señaló la necesidad de una aplicación controlada, ya que el uso prolongado puede contribuir al desarrollo de nuevas resistencias. El autor concluye que, aunque representan una herramienta valiosa en la práctica clínica, su uso debe ser cuidadosamente gestionado (25).

Por otra parte, la terapia larval cuenta con una larga historia en el tratamiento de heridas. Su eficacia fue observada de manera empírica durante las guerras napoleónicas y, de forma más documentada, en la Primera Guerra Mundial. Durante este periodo, se observó que los soldados cuyas heridas estaban infestadas por larvas de mosca experimentaron una recuperación más rápida y presentaban una menor incidencia de infecciones en comparación con aquellos cuyas heridas no estaban colonizadas por estos insectos (26). Estas observaciones motivaron al doctor William Baer, cirujano ortopédico estadounidense, a iniciar investigaciones clínicas en la década de 1920 en el Hospital Johns Hopkins. Allí aplicó larvas esterilizadas de *Lucilia sericata* en pacientes con osteomielitis y heridas crónicas, obteniendo resultados alentadores (27).

Con la aparición de los antibióticos en la década de 1940, el uso clínico de esta terapia fue relegado. Sin embargo, resurgió en las décadas de los 80's y 90's como respuesta al aumento

de infecciones por bacterias multirresistentes. Actualmente, la técnica ha sido modificada: las larvas se crían en condiciones estériles, se encapsulan en apósitos especiales o se aplican directamente sobre las heridas para promover el desbridamiento, reducir la carga bacteriana y estimular la formación de tejido de granulación (27).

Las larvas utilizadas presentan hábitos saprófagos y necrófagos, lo que les permite alimentarse exclusivamente de tejido desvitalizado sin afectar el tejido sano, logrando un desbridamiento selectivo (28). Además, secretan enzimas proteolíticas que digieren materia necrótica y péptidos antimicrobianos con acción directa frente a una amplia gama de patógenos, incluso resistentes a antibióticos (29). Estas secreciones también inducen quimiotaxis (30), atrayendo células inmunitarias como macrófagos y neutrófilos, que liberan mediadores proinflamatorios, citocinas y enzimas que favorecen la regeneración tisular (31).

En años recientes, se han desarrollado variantes más avanzadas de esta terapia, como los extractos larvales y las formulaciones liofilizadas. Estas permiten aprovechar las propiedades bioactivas de las secreciones larvales sin aplicar a organismos vivos, lo que aumenta su aceptación entre pacientes y profesionales de la salud (32). Los extractos liofilizados, derivados de tejidos embrionarios de larvas estériles, contienen enzimas y compuestos activos como proteasas, serín-proteinasas y péptidos antimicrobianos, manteniendo su efectividad frente a patógenos de alta resistencia como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (33). Estos avances constituyen una alternativa innovadora y menos invasiva dentro del arsenal terapéutico para el manejo de heridas crónicas infectadas y de difícil tratamiento (34).

No obstante, a pesar de su potencial, el uso clínico de los extractos larvales liofilizados aún enfrenta importantes limitaciones, especialmente en cuanto a su disponibilidad comercial (35). Ya que, su producción requiere procesos altamente especializados de cultivo estéril,

extracción y preservación de compuestos bioactivos (36), lo que restringe su acceso a centros de investigación o instituciones especializadas. Además, la falta de aprobación regulatoria en varios países limita su distribución masiva, elevando su costo y dificultando su implementación en la práctica clínica habitual. Estas barreras tecnológicas, económicas y normativas subrayan la necesidad de continuar invirtiendo en investigación, desarrollo y en estrategias de producción más accesibles, que permitan una mayor integración de estos bioproductos en el tratamiento estándar de las heridas crónicas.

7. MARCO TEÓRICO

7.1 Proceso de cicatrización de heridas crónicas

La cicatrización es un proceso biológico complejo que involucra mecanismos celulares y moleculares destinados a restaurar la estructura y función del tejido dañado. En condiciones normales, este proceso ocurre en cuatro fases interrelacionadas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. No obstante, en las heridas crónicas, este equilibrio fisiológico se ve alterado, principalmente por una fase inflamatoria persistente que impide el avance adecuado hacia las etapas posteriores de reparación (37).

Fase de hemostasia

Esta etapa inicia inmediatamente tras la lesión tisular. Las plaquetas se activan y liberan citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento como TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), que favorecen la formación del coágulo y el reclutamiento de células como macrófagos y fibroblastos, esenciales para las fases siguientes (38).

Fase de inflamación

Durante esta fase, los neutrófilos actúan como primera línea de defensa mediante la

fagocitosis de bacterias y detritos celulares. A su vez, se liberan interleucinas y TNF (factor de necrosis tumoral), que activan fibroblastos y células epiteliales. Los macrófagos desempeñan un papel importante al eliminar tejido necrótico y regular la secreción de proteasas y citocinas necesarias para la transición a la fase proliferativa. Entre los mediadores principales se encuentra la IL-6 (interleucina-6), que modula la inflamación y estimula la síntesis de la matriz extracelular (MEC), lo que inicia la formación del tejido de granulación (39).

Fase de proliferación

En esta etapa se dan eventos celulares fundamentales para la regeneración del tejido:

- **Reepitelización:** los queratinocitos migran desde los folículos pilosos y glándulas apocrinas hacia la herida, diferenciándose para restablecer el epitelio y la membrana basal.
- **Angiogénesis:** inducida por la hipoxia local y mediada por VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), permite la formación de nuevos vasos sanguíneos. Este proceso es estimulado por TGF- β y por la acción de metaloproteinasas (MMP).
- **Fibroplasia y formación del tejido de granulación:** los fibroblastos secretan colágeno tipo III y componentes de la MEC, proporcionando una matriz temporal para la migración celular.
- **Contracción de la herida:** los miofibroblastos, derivados de fibroblastos activados, contraen la herida gracias a su contenido de actina, similar al de las células musculares lisas. Este proceso depende tanto de la cantidad de miofibroblastos como

de la composición del colágeno presente (38).

Fase de remodelación

Esta última fase puede extenderse por más de un año. Consiste en la reorganización del tejido de granulación, donde el colágeno tipo III es reemplazado gradualmente por colágeno tipo I, de mayor resistencia mecánica. Conforme disminuye la neovascularización, la dermis recupera su estructura y funcionalidad (37).

7.2 Terapia larval

La terapia larval, consiste en la aplicación controlada de larvas vivas estériles directamente sobre el lecho de la herida (40). Las heridas crónicas, a diferencia de las agudas, presentan una cicatrización lenta o incompleta debido a factores como la alta carga bacteriana, la presencia de tejido necrótico y un entorno inflamatorio mantenido, lo que complica su manejo clínico y afecta negativamente la calidad de vida del paciente (41).

En este contexto, la terapia larval se considera una opción eficaz, especialmente en pacientes que no responden a tratamientos convencionales (42).

El mecanismo de acción de las larvas se divide principalmente en tres fases:

1. Desbridamiento biológico, mediante la digestión enzimática del tejido necrótico sin afectar el tejido sano.
2. Desinfección, gracias a la secreción de sustancias con propiedades antibacterianas y antifúngicas.
3. Estimulación de la cicatrización, promoviendo la granulación del tejido, la angiogénesis y la reducción del proceso inflamatorio (42).

Además de su capacidad para limpiar heridas y controlar infecciones, tiene otros beneficios como la reperusión tisular, la modulación de las respuestas inmunes y la reducción de la inflamación crónica, lo que puede ayudar a mejorar el microambiente de la herida y acelerar el proceso de regeneración de la piel (43). Las principales especies de moscas utilizadas en biocirugía son: *Lucilia sericata*, *Calliphora vicina*, *Sarconesiopsis magellanica* y *Chrysomya albiceps*.

Tabla 1. Características de moscas usadas en biocirugía

Especie	Ubicación	Morfología	Imagen
<i>Lucilia sericata</i>	Colombia: Cundinamarca, Antioquia, Santander (44)	Sucre, Azul verdoso metálico, cerdas cortas, patas y antenas negras (44)	 Isselee, E. (2023). <i>Top shot of green bottle fly species</i> [Fotografía]. Shutterstock
<i>Sarconesiopsis magellanica</i>	Colombia: Antioquia, Boyacá, Cundinamarca, Norte de Santander (46)	Ojos rojizos, tórax y abdomen verde metálico o azul (48)	 iNaturalist. (s.f.). <i>Sarconesiopsis magellanica</i> [Fotografía]. iNaturalist.
<i>Calliphora vicina</i>	Europa y América (45)	Ojos rojizos, tórax gris, abdomen azul metálico con manchas negras (45)	 Gedling Conservation Trust. (s.f.). <i>Common bluebottle (Calliphora vicina)</i> [Fotografía]. Gedling Conservation Trust/

Chrysomya albiceps

África, sur de Europa,
Asia, Sudamérica (47)

Verde metálico con
reflejos, cara blanca,
bandas negras (47)



Isselee, E. (s.f.).
Chrysomya albiceps
[Fotografía].
Shutterstock

Fuente: Cruz M, Bello F. adaptada por autores

Actualmente esta técnica cuenta con 2 variantes para la aplicación de las larvas: La primera conocida como free range que consiste en la aplicación directa de las larvas sobre el tejido afectado. La segunda conocida como biobag donde las larvas se encuentran dentro de una bolsa lo que evita que estas escapen a diferencia de la técnica free range.(49)

7.3 Apósitos antimicrobianos

Los apósitos antimicrobianos son dispositivos terapéuticos avanzados diseñados para el tratamiento de heridas crónicas. Su principal característica es la incorporación de agentes antimicrobianos que se liberan de forma controlada directamente en el lecho de la herida, lo cual permite combatir infecciones localizadas, minimizar efectos sistémicos y reducir el riesgo de resistencia antimicrobiana (51). A diferencia de los antibióticos sistémicos, esta acción localizada favorece la eliminación de bacterias sin alterar la microbiota del paciente.

Uno de sus mecanismos más importantes es la creación de un ambiente húmedo que estimula el proceso natural de cicatrización. La humedad adecuada promueve la migración de

fibroblastos, la formación de tejido de granulación, la proliferación epitelial y la reducción de la inflamación, elementos fundamentales para una regeneración cutánea eficiente. Además, algunos apósitos avanzados mejoran la oxigenación local, lo que potencia la síntesis de colágeno y la angiogénesis, factores cruciales para la recuperación tisular (88). También ayudan a absorber el exceso de exudado, evitando la maceración del tejido circundante.

En cuanto a su composición, los apósitos antimicrobianos pueden clasificarse en naturales y sintéticos. Los naturales, como la gasa, algodón o celulosa, se utilizan generalmente como apósitos primarios en heridas de bajo riesgo de infección o como soporte inicial antes de terapias más complejas. Por el contrario, los apósitos sintéticos incorporan principios activos como plata metálica, yodo povidona, clorhexidina o PHMB, capaces de prevenir infecciones y eliminar microorganismos patógenos presentes en la herida (50).

Esta tecnología ha mostrado eficacia en el manejo de úlceras por presión, úlceras diabéticas y heridas quirúrgicas infectadas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o con comorbilidades como la diabetes mellitus. En estos casos, los apósitos antimicrobianos contribuyen a acelerar la curación, disminuir las tasas de infección, acortar la duración del tratamiento y evitar intervenciones más agresivas como el uso prolongado de antibióticos sistémicos o procedimientos quirúrgicos (139-140).

No obstante, su aplicación debe basarse en una evaluación clínica cuidadosa del tipo de herida, agente patógeno involucrado y estado general del paciente. Su eficacia puede variar según factores como la resistencia bacteriana o la composición del apósito, por lo que su uso debe integrarse dentro de un enfoque terapéutico holístico que contemple el control de comorbilidades, el estado nutricional y el monitoreo continuo de la evolución de la lesión (51).

Tabla 2. Clasificación y características de apósitos antimicrobianos según su origen

Naturales	Sintéticos
En estos tipos de apósitos se encuentran materiales como: yesos, vendas y torundas de algodón (51)	Los tipos de apósitos sintéticos están fabricados con algún principio activo, es decir tienen sustancias como polímeros, poliamidas y polioles.
Se emplean como apósitos primarios o secundarios en heridas crónicas y ayudan a preparar la piel para la aplicación de tratamientos o apósitos más avanzados (52).	También se conocen como apósitos avanzados y mantienen un ambiente húmedo en el sitio de la herida acelerando el proceso de cicatrización (54)
El más utilizado y conocido es la gaza fabricada a partir de algodón o poliéster.	Presentaciones y biomateriales más comunes en los apósitos: Polivinilalcohol (PVA), Polietilenglicol (PEG), Polivinilpirrolidona (PVP), Poliuretano (PU). (53)
Presentaciones y materiales más comunes en los apósitos: Colágeno, elastina y tropoelastina, fibrina y celulosa. (53)	

Fuente: Elaborada por autores basada en múltiples fuentes: (Martinez, 2020; Prete S, 2023; Shi C Wang 2020)

7.4 Resistencia antimicrobiana

La resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en una de las amenazas más graves para la salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como la capacidad de los microorganismos para adaptarse y volverse resistentes a los medicamentos diseñados para eliminarlos. Este fenómeno dificulta el tratamiento de infecciones, incrementa el riesgo de transmisión de enfermedades y puede derivar en complicaciones graves o incluso la muerte (55). Entre sus principales causas se encuentran el uso excesivo, inadecuado o prolongado de antimicrobianos en entornos clínicos, agrícolas y ganaderos. Los mecanismos de resistencia incluyen la producción de enzimas que inactivan el fármaco (como las β -lactamasas), la modificación del sitio de acción del antibiótico, la disminución de la permeabilidad de la membrana celular y el incremento de las bombas de eflujo que expulsan el medicamento fuera de la célula microbiana (56).

El impacto de la resistencia antimicrobiana (RAM) continúa siendo crítico. Estudios recientes estiman que esta problemática podría causar más de 39 millones de muertes directas entre 2025 y 2050, con un aumento especialmente marcado en adultos mayores de 70 años, quienes podrían presentar un incremento del 146 % en la mortalidad atribuida a la RAM durante ese período (57). En la región de las Américas, se reportaron 569 000 muertes asociadas con infecciones bacterianas resistentes en 2023, de las cuales aproximadamente 141 000 fueron directamente atribuibles a la resistencia (141). Entre los principales patógenos implicados se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Pseudomonas aeruginosa*, clasificados por la OMS como de “prioridad crítica” debido a su alta resistencia y mortalidad asociada (58). Ante esta situación alarmante, se requiere una respuesta urgente que incluya la vigilancia epidemiológica, el uso racional de antibióticos, el fortalecimiento de las medidas de control de infecciones y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas (59).

Durante las últimas décadas, el aumento progresivo de la RAM ha comprometido la eficacia de los tratamientos convencionales, lo que ha impulsado la búsqueda de soluciones innovadoras. En este contexto, han surgido nuevas estrategias terapéuticas para combatir infecciones resistentes. Entre las más prometedoras se encuentran el uso de péptidos antimicrobianos, fagos bacteriófagos (60), nanopartículas, y materiales antimicrobianos como los apósitos impregnados con plata, que han demostrado eficacia frente a cepas multirresistentes (61). Paralelamente, ha cobrado fuerza el enfoque "One Health", que propone una acción coordinada entre los sectores de la salud humana, animal y ambiental para prevenir y contener la propagación de la resistencia antimicrobiana (62).

7.5 Bacterias más comunes en la colonización de heridas crónicas:

Las heridas crónicas se encuentran colonizadas por una microbiota heterogénea, en la que predominan ciertos microorganismos patógenos. Un estudio multicéntrico indicó que las bacterias más frecuentemente aisladas en heridas crónicas fueron *Staphylococcus aureus* (35 %), *Pseudomonas aeruginosa* (20 %), *Escherichia coli* (12 %), *Enterococcus faecalis* (10 %), *Proteus spp.* (8 %), *Staphylococcus coagulasa negativos* (7 %), *Serratia spp.* (5 %), y bacterias anaerobias en conjunto (15 %), (63). Es importante mencionar que las heridas crónicas presentan un bajo nivel tisular de oxígeno lo que trae como consecuencia la proliferación de bacterias anaerobias (64). Entre las que se encuentran *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, y *Porphyromonas* (65).

7.6 Antibióticos

El descubrimiento de los antibióticos marcó un hito en la medicina moderna, transformando por completo el tratamiento de las enfermedades infecciosas. A finales del siglo XVII, el científico italiano Francesco Redi llevó a cabo experimentos que refutaron la teoría de la generación espontánea, sentando las bases de lo que posteriormente sería la teoría microbiana de las enfermedades. Sin embargo, en 1928 cuando Alexander Fleming observó el efecto antibacteriano del hongo *Penicillium notatum*, lo que marcó el inicio del desarrollo de la penicilina, el primer antibiótico ampliamente utilizado (66).

Los antibióticos actúan sobre las bacterias patógenas a través de diversos mecanismos específicos, dirigidos a estructuras esenciales para su supervivencia. Entre estos mecanismos se incluyen:

1. **Inhibición de la síntesis de la pared celular:** Los β -lactámicos, como las penicilinas y las cefalosporinas, interactúan con las proteínas de unión a penicilina (PBPs) y bloquean la formación del peptidoglicano, componente clave de la pared celular bacteriana (67).
2. **Alteración de la membrana citoplasmática:** Los antibióticos como las polimixinas y la daptomicina afectan la permeabilidad de la membrana, lo que resulta en la ruptura de la célula bacteriana (68).
3. **Inhibición de la síntesis proteica:** Fármacos como los aminoglucósidos, tetraciclinas y macrólidos actúan sobre los ribosomas bacterianos 30S y 50S (69), interfiriendo en la traducción del ARN mensajero (70).
4. **Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos:** Las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina, interfieren con la ADN girasa y la topoisomerasa IV, proteínas cruciales para la replicación del ADN bacteriano (71).
5. **Inhibición de rutas metabólicas esenciales:** Las sulfonamidas y el trimetoprim bloquean la síntesis del ácido fólico, vital para la síntesis de los ácidos nucleicos de la bacteria (72).

A pesar de su efectividad, el uso indiscriminado de antibióticos ha desencadenado un aumento alarmante de las resistencias bacterianas, un fenómeno que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera una de las principales amenazas para la salud pública mundial

(73). La resistencia antimicrobiana no solo complica los tratamientos, sino que también incrementa la morbilidad, la mortalidad y los costos asociados al cuidado de la salud.

Mecanismos de resistencia bacteriana

Las bacterias han desarrollado varias estrategias para defenderse de los antibióticos, las cuales son producto de un proceso evolutivo impulsado por la presión selectiva y la transferencia genética horizontal. Los mecanismos más comunes incluyen: la producción de enzimas que inactivan los antibióticos, como las β -lactamasas y las carbapenemasas (74); la modificación del sitio de acción del antibiótico, como en el caso de la metilación del ARN 23S que confiere resistencia a los macrólidos (75); el uso de bombas de eflujo para expulsar activamente los antibióticos; la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana para impedir la entrada del fármaco (76); y la formación de biofilm, que protege a las bacterias de los antibióticos y de la respuesta inmune del huésped (77). Según Munita y Arias (2016), la resistencia puede ser natural, presente en todas las cepas de una especie, o adquirida, como resultado de mutaciones o la adquisición de genes de resistencia a través de plásmidos, transposones o integrones (78).

Panorama Actual

La aparición de superbacterias ha llevado a organismos internacionales, como la OMS y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), a promover políticas globales basadas en el enfoque *One Health*, que reconoce la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental. Las estrategias actuales para combatir la resistencia incluyen el desarrollo de nuevos antibióticos y combinaciones sinérgicas (como los inhibidores de β -lactamasas), el uso de terapias alternativas como la fagoterapia, péptidos

antimicrobianos y compuestos naturales, la promoción del uso racional de antimicrobianos mediante guías clínicas y programas de optimización, y el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica y el control de infecciones. (79).

7.7. DESCRIPCIÓN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS 3 TRATAMIENTOS

3.1 Mecanismo de acción terapia larval

1. Desbridamiento

Uno de los pasos más importantes para la cicatrización de heridas crónicas es el desbridamiento, es decir, la eliminación del tejido necrótico. Este tipo de tejido actúa como barrera física que impide la formación de tejido de granulación, favorece la proliferación bacteriana y prolonga la inflamación, retrasando la reparación tisular. Por tanto, una estrategia terapéutica eficaz debe asegurar la remoción controlada de dicho tejido sin dañar el lecho de la herida, ya que estudios han demostrado que un desbridamiento adecuado mejora significativamente la cicatrización y reduce el riesgo de infección (80).

La terapia larval, mediante el uso de larvas estériles, realiza un desbridamiento eficaz a través de dos mecanismos principales:

- **Desbridamiento mecánico:** Las larvas poseen ganchos mandibulares y espinas en su superficie que les permiten adherirse al tejido y desplazarse por la herida. Este movimiento mecánico contribuye al desprendimiento del tejido necrótico superficial,

facilitando su remoción sin dañar el tejido sano.

- **Desbridamiento enzimático:** Las larvas secretan una mezcla de enzimas digestivas proteolíticas que degradan el tejido necrótico, permitiendo su ingestión. Entre estas enzimas se encuentran desoxirribonucleasa, lipasa, glucosidasa y quimiotripsina. Estas sustancias favorecen la degradación del esfacelo, facilitando la limpieza de la herida. (81)

Estudios han demostrado que las larvas pueden eliminar hasta 25 mg de tejido necrótico por día, de manera selectiva, lo que representa una ventaja significativa frente a métodos convencionales de desbridamiento quirúrgico o autolítico (82).

2. Limpieza y acción antimicrobiana

Además de eliminar el tejido muerto, la terapia larval contribuye activamente en la limpieza microbiológica de la herida. Otro mecanismo importante es la modulación del microambiente de la herida. Las larvas secretan sustancias alcalinas que incrementan el pH local, creando un entorno desfavorable para el crecimiento bacteriano (83). Asimismo, las larvas producen péptidos antimicrobianos como lucifensinas y defensinas, que tienen actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas cepas multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (84).

Las lucifensinas, identificadas en larvas de *Lucilia sericata*, son péptidos que se insertan en la membrana bacteriana mediante interacciones electrostáticas con los fosfolípidos, lo que lleva a la formación de poros y a la lisis celular. (84)

Por su parte, las defensinas también son péptidos catiónicos que actúan alterando la integridad de la membrana citoplasmática bacteriana, causando la pérdida de iones y otras moléculas esenciales. Además, en algunas bacterias grampositivas, pueden interferir con la

síntesis de peptidoglicano al unirse al precursor lípid II, impidiendo su incorporación a la pared celular (85).

Asimismo, sus secreciones contienen compuestos que modulan la respuesta inflamatoria local, como citoquinas y enzimas que inhiben la formación de especies reactivas de oxígeno en los neutrófilos, contribuyendo a un ambiente más propicio para la cicatrización (86).

3. Estimulación de la cicatrización

Las secreciones larvales también contienen factores que promueven la regeneración tisular. Estimulan la proliferación de fibroblastos, la síntesis de matriz extracelular y la formación de tejido de granulación. Además, favorecen la neovascularización, proceso necesario para el suministro de oxígeno y nutrientes a la zona afectada, acelerando así la cicatrización (87)

Tabla 3. Sustancias funcionales secretadas por larvas y su función en el tratamiento de heridas

Proceso fisiológico	Sustancia secretada	Función
Desbridamiento enzimático	Proteasas (quimiotripsina, colagenasa, tripsina)	Eliminan hasta 25 mg de tejido necrótico y componente extracelular
	ADNasas (Enzima)	Degradan ácidos nucleicos de células muertas y bacterias.
	Lipasa, glucosidasa y quimiotripsina (Enzimas)	Son enzimas digestivas que digieren lípidos y carbohidratos del tejido desvitalizado
Modulación inmunológica	Citoquinas (IL-10, TGF- β , etc.)	Regulación de la respuesta inflamatoria, disminución de la actividad proinflamatoria

	Inhibidores metaloproteinasas	de	Previenen la degradación excesiva del tejido sano
Formación de nuevo tejido	Citoquinas (Proteínas)		Produce un efecto antiinflamatorio al reducir la producción de peróxido de hidrógeno en neutrófilos
	Factores de crecimiento		Estimulan la proliferación de fibroblastos, angiogénesis y formación de tejido de granulación.
Actividad antimicrobiana (Péptidos antimicrobianos)	1. Lucifensina		Forma poros en la membrana celular bacteriana, provocando lisis celular. (Actúa mejor contra Gram positivos)
	2. Attacina		Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas. (Actúa mejor contra Gram negativos)
	3. Diptericina		Interfiere con el metabolismo bacteriano, desestabiliza las membranas. (Actúa mejor contra Gram negativos)
	4. Cecropina		Forma poros y altera la permeabilidad de la membrana.(Amplio espectro)
	5. Defensinas		Interacción electrostática con membranas fúngicas y bacterianas (<i>Cándida albicans</i> y Gram positivas) (86)

Fuente: Elaborado por autores basada en múltiples fuentes (Sherman, 2009; Cazander et al., 2009; Pritchard & Nigam, 2010; van der Plas et al., 2008).

3.2 Mecanismo de acción de los apósitos antimicrobianos

Un apósito es un dispositivo médico diseñado para favorecer la curación de heridas, su estructura suele estar compuesta por varias capas con funciones específicas:

- La capa externa: actúa como una barrera física, protegiendo la herida de contaminantes externos como bacterias y agentes ambientales.

- La capa intermedia: Se encuentra en contacto directo con la herida, protege el tejido de granulación en formación y optimiza la interacción entre el principio activo y el lecho de la herida.
- La capa absorbente: mantiene el equilibrio osmótico, absorbiendo el exceso de exudado y evitando la maceración del tejido circundante. (88)

Las heridas crónicas tienden a volverse más alcalinas, lo que crea un entorno propicio para la proliferación bacteriana y dificulta la cicatrización (89). Para contrarrestar este desequilibrio, algunos apósitos incorporan principios activos, como los ácidos carboxílicos, que restauran el pH ácido natural de la piel, proporcionando un entorno más adecuado para la curación y reduciendo el crecimiento de microorganismos (90)

Entre los principios activos más utilizados se encuentra el alginato de plata, un compuesto con amplio espectro antimicrobiano. La plata actúa como bactericida frente a numerosos microorganismos (91), incluidos patógenos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (92). Además, presenta propiedades antiinflamatorias, ya que inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias y disminuyen la acción de las metaloproteinasas, unas enzimas responsables de descomponer la matriz extracelular, lo que favorece la regeneración del tejido y evita que se obstaculice el proceso de cicatrización. (93).

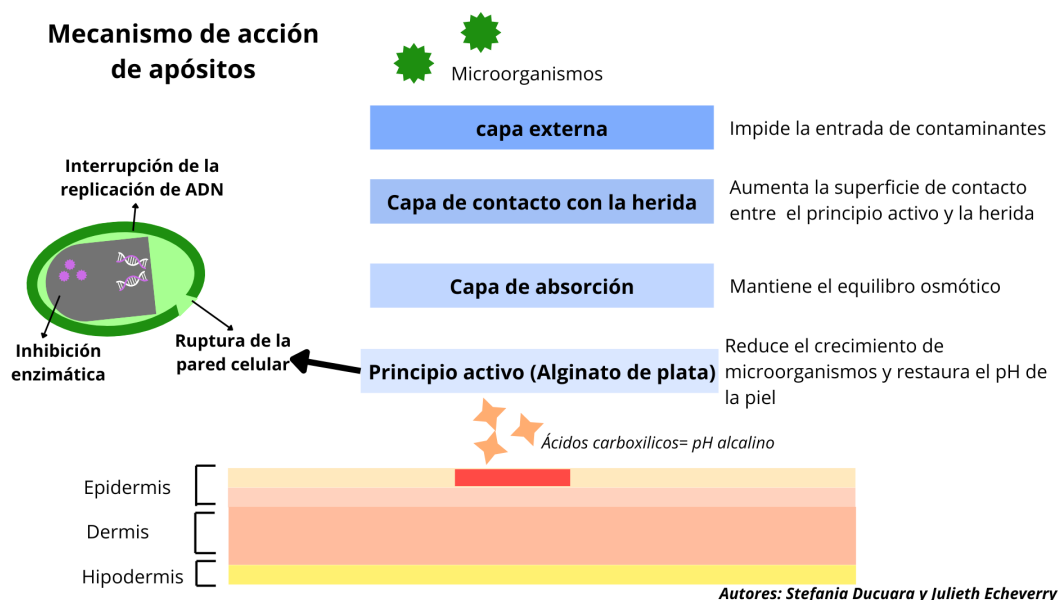
El mecanismo de acción de la plata se basa en su capacidad para interferir en tres componentes de las células bacterianas:

1. Daña la membrana celular, comprometiendo su integridad.
2. Altera los orgánulos citoplasmáticos, interfiriendo con el metabolismo celular.
3. Modifica el ADN bacteriano, impidiendo su replicación y proliferación. (91)

Debido a estas acciones, los apósitos con plata no solo controlan la carga microbiana, sino que también modulan la respuesta inflamatoria, favoreciendo un entorno óptimo para la cicatrización sin fomentar resistencia antimicrobiana. (94)

Aunque la eliminación del biofilm representa un desafío debido a la alta concentración de plata necesaria para su erradicación, la eficacia de los apósitos con plata contra biofilms formados por bacterias comunes en infecciones intrahospitalarias, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, ha sido demostrada (95). En este contexto, la Figura 1 ilustra la estructura multicapa de estos apósitos antimicrobianos y muestra cómo la liberación de iones de plata, al entrar en contacto con los fluidos de la herida, daña la membrana celular bacteriana, altera sus funciones internas y bloquea la replicación del ADN, contribuyendo así a crear un ambiente favorable para la cicatrización y a reducir el riesgo de infección (96).

Figura 1: Ilustración del mecanismo de acción de los apósitos antimicrobianos



Fuente: Elaborado por autores (Programa para la elaboración de esta figura: Canva).

3.3 Mecanismo de acción de los antibióticos

Los antibióticos actúan interfiriendo en procesos esenciales para la supervivencia y replicación bacteriana, lo que puede inhibir su crecimiento o causar su muerte. Su mecanismo de acción varía según la estructura bacteriana que afectan. (97)

1. Síntesis de precursores en el citoplasma:

Se forman unidades como el UDP-N-acetilglucosamina (UDP-NAG) y UDP-N-acetil murámico (UDP-NAM), a las cuales se les añaden cadenas peptídicas. (99)

2. Transporte a la membrana plasmática:

Estas unidades son transportadas a través de la membrana citoplasmática por una molécula lipídica llamada bactoprenol. En este punto, se forma un intermediario llamado Lipid II, compuesto por un disacárido (NAG-NAM) unido a una cadena peptídica. (98)

3. Translocación y ensamblaje extracelular:

El Lipid II es trasladado al exterior por una flipasa, permitiendo que los disacáridos se unan a la estructura existente del peptidoglicano por medio de dos tipos de reacciones (100):

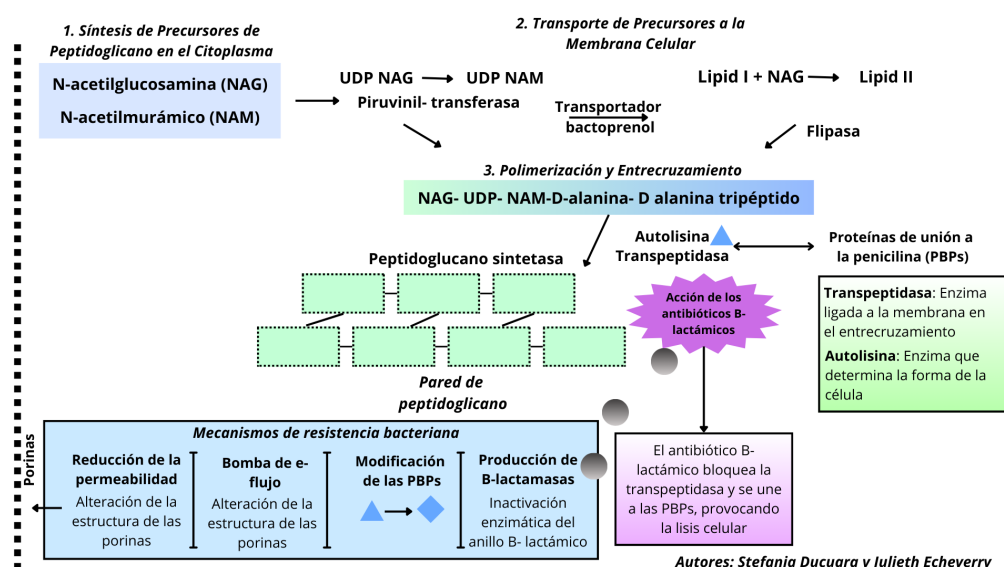
- **Transglicosilación:** une las cadenas de azúcares (NAG y NAM). (101)
- **Transpeptidación:** Une las cadenas peptídicas entre sí, proporcionando rigidez y estabilidad a la estructura reticulada. (101)

Los β -lactámicos bloquean la enzima transpeptidasa que son las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), responsable de catalizar la transpeptidación. Al inhibir esta enzima, los antibióticos impiden el entrecruzamiento de las cadenas peptídicas, lo que resulta en una pared celular débil e inestable. (102)

Como resultado de la inhibición, la célula bacteriana no puede mantener su integridad estructural y se vuelve vulnerable a la lisis osmótica. Esto ocurre únicamente en bacterias en fase de crecimiento activo, ya que en ese momento están produciendo continuamente peptidoglicano (97).

En la Figura 2 se representa este mecanismo de acción de los β -lactámicos dentro del proceso de síntesis de peptidoglicano. En la esquina inferior izquierda, se muestran los principales mecanismos de resistencia bacteriana frente a estos antibióticos, tales como la producción de beta-lactamasas, la modificación de PBPs, la reducción de la permeabilidad de la membrana y la activación de bombas de eflujo. Estos mecanismos dificultan la eficacia del tratamiento y son un desafío clínico importante.

Figura 2: Mecanismo de acción de los antibióticos durante la síntesis de la pared celular bacteriana



Fuente: Elaborado por autores.(Programa para la elaboración de está figura: Canva).

8. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1 Universo, Población y Muestra

Se realizó una búsqueda de revisiones bibliográficas, entre los cuáles se encuentran, ensayos clínicos, estudio de casos, artículos de revisión publicados desde el año 2005 hasta el año 2024, usando descriptores como: manejo de heridas, terapia larval, antibióticos, apósitos antimicrobianos, resistencia bacteriana, cicatrización. Las bases de datos consultadas son: PubMed, SciELO, Web of Science, Scopus, Google Scholar.

Se llevó a cabo una evaluación crítica de los estudios seleccionados con el propósito de detectar patrones recurrentes, así como coincidencias y discrepancias en los resultados, con el objetivo de ofrecer una comprensión integral del efecto de diversos tratamientos en la cicatrización de heridas y su vínculo con la resistencia a los antimicrobianos. Entre los criterios de inclusión se contemplaron los siguientes términos: Cicatrización de heridas crónicas, manejo de heridas crónicas, terapia larval, uso de antibióticos, apósitos antimicrobianos, y resistencia antimicrobiana en heridas crónicas. Así como estudios que aborden la relación entre los microorganismos presentes en las heridas y los problemas de cicatrización.

8.2 Técnicas y procedimientos

El análisis documental de esta investigación se basa en una revisión de literatura científica centrada en el manejo de heridas crónicas y su relación con la resistencia antimicrobiana.

Para la selección de las fuentes, se establecen como criterios de inclusión de documentos que abordan, de manera directa o indirecta, tratamientos aplicados en heridas crónicas específicamente terapia larval, apósitos antimicrobianos y antibióticos, así como estudios relacionados con mecanismos de acción y desarrollo de resistencia bacteriana. No se estableció un límite temporal para la ventana de observación, ni se aplicaron restricciones geográficas respecto al país de origen de las publicaciones.

Para el desarrollo de esta revisión documental, se seleccionaron un total de 147 fuentes bibliográficas, clasificadas en cinco categorías principales. La mayor proporción corresponde a artículos científicos (n=119), los cuales incluyen estudios clínicos, revisiones sistemáticas, estudios de caso y ensayos clínicos, publicados entre los años 2005 y 2024. Estos documentos abordan temas clave como los tratamientos aplicados en heridas crónicas, sus mecanismos de acción y la problemática de la resistencia antimicrobiana. Asimismo, se incorporan cinco libros o capítulos de libros (n=5), utilizados como soporte teórico en áreas como microbiología, farmacología y fundamentos del tratamiento de heridas, con fechas de publicación entre 2005 y 2020. También se consideran tres tesis o trabajos académicos (n=3), elaborados entre 2017 y 2023, que aportan utilización y análisis sobre la eficacia de diversos tratamientos en heridas crónicas. Por otra parte, se consultaron una vez fuentes digitales como páginas web o informes en línea (n=14), especialmente de organismos oficiales, que proporcionan datos actualizados sobre políticas de salud, epidemiología y resistencia antimicrobiana, con documentos entre 2018 y 2024. Finalmente, se utilizaron cinco guías clínicas o oficiales (n=6), las cuales contienen protocolos de manejo de heridas, recomendaciones sobre el uso racional de antibióticos y normativas sanitarias, publicadas entre 2015 y 2023.

Tabla 4. Caracterización de las fuentes bibliográficas incluidas en el estudio

Tipo de fuente	Cantidad	Características principales	Año (rango)	Tema principal
Artículos científicos	119	Revisados por pares, estudios clínicos, revisiones sistemáticas, casos, ensayos, etc.	2005 – 2024	Terapias para heridas crónicas, mecanismos de acción, resistencia antimicrobiana
Libros / Capítulos de libros	5	Obra completa o capítulo con enfoque en microbiología, heridas o farmacología	2005 – 2020	Bases científicas del tratamiento de heridas y farmacología antimicrobiana.
Tesis / Trabajos académicos	3	Revisiones bibliográficas universitarias, trabajos finales de grado o posgrado	2017 – 2023	Evaluación de eficacia de terapias específicas en heridas crónicas
Páginas web / Informes en línea	14	Información oficial, actualizada, con enfoque en salud pública y datos estadísticos.	2018 – 2024	Resistencia antimicrobiana, políticas sanitarias, epidemiología
Guías clínicas / Documentos oficiales	6	Protocolos, recomendaciones de práctica clínica, normativa sanitaria.	2015 – 2023	Manejo clínico de heridas, control de infecciones, uso racional de antimicrobianos
Total: 147				

Fuente: Autoría propia

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 Evaluación de los mecanismos de acción

Uno de los factores limitantes en la cicatrización de heridas crónicas es la persistencia de tejido necrótico, que favorece la colonización microbiana (1). En este sentido, el mecanismo de acción la terapia larval destaca por su capacidad de realizar un desbridamiento selectivo y enzimático, mediante mecanismos tanto mecánicos como enzimáticos.(103) En su artículo sobre los mecanismos de cicatrización inducidos por larvas del año 2014, Sherman destaca que las larvas de *Lucilia sericata* desempeñan una doble función en el desbridamiento de heridas: por un lado, utilizan sus ganchos mandibulares y espinas corporales para remover mecánicamente el tejido necrótico; por otro, secretan enzimas digestivas como desoxirribonucleasa, lipasa y quimotripsina, que degradan el esfacelo de forma enzimática, facilitando su eliminación (104). Esta acción permite eliminar tejido desvitalizado sin afectar el tejido sano, ventaja que rara vez se observa con métodos tradicionales como el desbridamiento quirúrgico o el uso de apósitos.

Por otra parte, los apósitos antimicrobianos no realizan desbridamiento activo, aunque ciertos tipos de apósitos como los de carbón activado pueden ayudar a absorber exudado cargado de detritos celulares, contribuyendo indirectamente a la limpieza de la herida (105).

Los antibióticos, por su parte, no actúan sobre el tejido necrótico y se limitan al control de infecciones bacterianas, por lo que carecen de acción desbridante (106).

Comprender los mecanismos de acción de cada intervención facilita la elección del tratamiento más apropiado en función de las condiciones específicas de la herida y el riesgo de resistencia antimicrobiana, destacando el potencial de la terapia larval como una opción eficaz y con bajo riesgo de resistencia frente a los enfoques convencionales.

9.2 Comparación de la resistencia antimicrobiana entre terapias

Las heridas crónicas, representan un desafío clínico debido a la colonización persistente por bacterias multirresistentes y la formación de biopelículas que dificultan la cicatrización. Entre los patógenos más comunes se encuentran *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*, todos ellos con mecanismos de resistencia que complican su erradicación (107). Según el estudio de Bowler et al. (2001) titulado "Wound infection and the role of bacteria in wound healing", estas bacterias no solo pueden colonizar las heridas, sino que también forman biopelículas, lo que las hace resistentes a los efectos de los antibióticos (106).

La terapia larval, ha demostrado ser eficaz en el desbridamiento de tejido necrótico y en la reducción de la carga bacteriana en heridas crónicas. Sin embargo, según el autor AS Andersen en su artículo "Los factores de virulencia regulados por detección de quórum en *Pseudomonas aeruginosa* son tóxicos para las larvas de *Lucilia sericata*" su efectividad puede verse limitada frente a bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, que posee una cápsula de lipopolisacáridos y utiliza mecanismos de quorum sensing para eliminar las larvas, reduciendo así la eficacia del tratamiento (108). Además, las bacterias en forma de biopelícula muestran una mayor resistencia a esta terapia en comparación con bacterias aisladas, lo que disminuye su efectividad frente a infecciones persistentes (109). Sin embargo, de acuerdo a los autores Oriana Simonetti y Giulio Rizzetto en su artículo llamado "Nuevas perspectivas sobre terapias antiguas y nuevas para infecciones cutáneas estafilocócicas: el papel de la biopelícula en la cicatrización de heridas", actualmente se han diseñado inhibidores de quorum sensing que interfieren en la comunicación celular bacteriana, bloqueando la expresión de genes de virulencia y la formación de biopelículas. "Esta estrategia reduce la agresividad de patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, facilitando la acción de antimicrobianos y acelerando la cicatrización de la herida (110).

Por otra parte, los apósitos antimicrobianos han demostrado ser efectivos en disminuir la carga bacteriana en heridas crónicas. Según el artículo de Doherty y colaboradores titulado “Efectos anti biofilm y promoción de la cicatrización mediante apósitos a base de oxinitrato de plata”, los apósitos con plata han mostrado ser altamente efectivos contra bacterias como *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a meticilina), *Pseudomonas aeruginosa*, y *Escherichia coli*, lo que los convierte en una gran opción para el tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos convencionales (111). Un metaanálisis de Jackson et al. (2021) indicó que los apósitos de yodo tienen una efectividad del 72% en la reducción de infecciones locales en heridas crónicas infectadas por cepas multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Adicionalmente, en el análisis de Molan PC, se destacó que los apósitos impregnados con miel también poseen propiedades antimicrobianas, contribuyendo a la reducción de infecciones y mejorando el ambiente para la cicatrización de heridas crónicas (112). Además, sobre los apósitos con yodo se resalta su capacidad para erradicar patógenos como *Enterococcus faecalis* y otros organismos multirresistentes, evitando la proliferación bacteriana y la formación de biofilms, que suelen complicar la curación (113).

En el caso de *Staphylococcus aureus*, las cepas resistentes a meticilina (MRSA) requieren antibióticos más potentes y de espectro más amplio para su tratamiento. Según Virginie Papadopoulou et al. (2015) en su artículo "Superar las barreras biológicas para mejorar el tratamiento de una infección de herida por *Staphylococcus aureus*", las cepas MRSA presentan un desafío debido a su capacidad de resistencia, lo que obliga a utilizar tratamientos más agresivos (114). Además, las bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* son capaces de formar biopelículas que actúan como barreras protectoras, dificultando la penetración de los antibióticos y favoreciendo la persistencia de estas bacterias en el sitio de

la infección (115). Por otro lado, *Enterococcus faecalis* también muestra una alta resistencia a antibióticos, incluyendo aminoglucósidos y vancomicina. Rajkumari et al. (2014), en su estudio "Infecciones de tejidos blandos y heridas causadas por *Enterococcus* spp. en pacientes hospitalizados con traumatismos en un país en desarrollo", resalta cómo esta resistencia a múltiples antibióticos dificulta aún más el tratamiento de infecciones en heridas crónicas, haciendo necesaria la consideración de terapias alternativas como los apósitos antimicrobianos (116).

La resistencia a antibióticos en heridas crónicas también afecta a *Escherichia coli*, aunque en menor medida que *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Algunas cepas de *Escherichia coli* han desarrollado resistencia a betalactámicos y quinolonas, lo que complica el tratamiento de estas infecciones. Además, las biopelículas formadas por *Escherichia coli* refuerzan su capacidad para evadir los efectos de los antibióticos. (117).

En vista de las limitaciones terapéuticas asociadas al uso de antibióticos en heridas crónicas, especialmente frente a microorganismos multirresistentes, es indispensable fortalecer la implementación de estrategias complementarias como los apósitos antimicrobianos y otras terapias emergentes. Estas alternativas no solo contribuyen al control bacteriano, sino que también ofrecen ventajas en términos de modulación inflamatoria y estimulación tisular, esto destaca en el abordaje integral de este tipo de lesiones.

9.3 Análisis de efectividad clínica según las necesidades del paciente

Tabla 5. Comparación de tratamientos terapéuticos en cuanto a beneficios, costos y cicatrización

	Terapia larval	Apósitos antimicrobianos	Terapia con antibióticos
Disponibilidad	No está incluida en el Plan de Beneficios en Salud con carga a la Unidad de Pago por Capitación (PBS-UPC) en Colombia, lo que significa que las EPS no la cubren actualmente. (Plan de Beneficios en Salud, Minsalud)	Acceso moderado, los apósitos antimicrobianos están disponibles en el mercado, pero no todos están cubiertos por las EPS, especialmente si se consideran dispositivos médicos de segunda línea (Manual Tarifario SOAT y listados de dispositivos médicos no incluidos en Plan Básico de Salud, Minsalud)	Los antibióticos están ampliamente disponibles tanto en el sistema público como en el privado, y la mayoría están cubiertos por las EPS, incluidos los de uso ambulatorio y hospitalario, siempre que tengan justificación médica. (Base de Datos SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos, Minsalud)
Requiere personal especializado	Sí, para aplicación y monitoreo de larvas (103)	No; aplicación sencilla para personal de enfermería (118)	Dependiente de la vía de administración (119)
Vía de administración	Vía tópica	Vía tópica	Vía oral Vía endovenosa Vía muscular Vía tópica
Tiempo de cicatrización	- Reducción significativa del tiempo de cicatrización en comparación con terapias convencionales..(33) - Reducción media del área de la úlcera del 84% en 12 semanas al combinar vendaje de compresión con larvas. (120) - Desbridamiento completo en un promedio de 12 a 13 días.(121)	- 14-21 días post-aplicación, dependiendo del tipo de apósito y condiciones de la herida. (122) - Variabilidad en el tiempo de cicatrización según el tipo de apósito utilizado. Abordaje de heridas crónicas desde la cura en ambiente húmedo. (123)	7–14 días post aplicación, puede extenderse en infecciones resistentes (124)
Beneficios	Indicada para heridas de difícil manejo, elimina el tejido necrótico y reduce la carga bacteriana, incluso en <i>Staphylococcus aureus</i>	Es bactericida, de fácil adaptación al lugar de la herida, previene infecciones, mantiene ambiente húmedo,	Eficacia bactericida; útil en infecciones sistémicas (129)

	resistente a metilicina (MRSA) (125)	promueve cicatrización (126)	
Contraindicaciones	No recomendado en heridas secas o con comunicación a cavidades internas, impacto psicológico, las larvas pueden morir si no cuentan con las condiciones correctas (103) Requiere condiciones especiales de manejo, transporte y aplicación, lo que limita su disponibilidad en clínicas y hospitales que no estén capacitados ni tienen protocolos establecidos.	Si no se cambia frecuentemente puede deteriorar el proceso de curación, dolor en algunos casos, requiere cambios frecuentes	● Alta resistencia antimicrobiana y alteración de la microbiota ● Hepatotoxicidad ● Potencial nefrotóxico por uso de aminoglucósidos ● Insuficiencia renal en algunos casos por uso de sulfonamidas ● El uso tópico, por otro lado, puede provocar dermatitis de contacto o sensibilización, especialmente con neomicina y bacitracina
Costos	\$500.000 – \$1.000.000 Costo moderado; requiere aplicación profesional; no cubierto por EPS	\$300.000 – \$800.000 Costo variable según tipo de apósito empleado; reducción de tiempo de curación y hospitalización	\$100.000 – \$7.000.000 Los costos aumentan si hay resistencia o requiere hospitalización. (Base de Datos SISMED, Sistema de Información de Precios de Medicamentos, Minsalud)

Fuente: Elaborado por autores basado en múltiples fuentes (Lipsky et al., 2009; Sherman, 2009; Beele et al., 2010; Gottrup et al., 2011; Torre et al., 2016; Cazander et al., 2013; Muteeb et al., 2023; Yousefian et al., 2023).

Análisis clínico y económico

El tiempo de cicatrización en heridas crónicas depende del tratamiento y del perfil clínico del paciente. Comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad renal, insuficiencia venosa, hipertensión y desnutrición pueden afectar la evolución de la herida, la eficacia terapéutica y el costo total del tratamiento, como se evidencia en las Figuras 3 y 4, que ilustran respectivamente el tiempo promedio de cicatrización y los costos mensuales estimados de cada opción terapéutica.

Terapia larval

Se ha identificado como una de las terapias más efectivas en la aceleración de la cicatrización, con un promedio de 12 a 13 días para el desbridamiento completo y una reducción significativa del área ulcerada (127). Es particularmente útil en pacientes con múltiples comorbilidades, al disminuir el uso de antibióticos y frenar la progresión de infecciones resistentes (128). Aunque su costo inicial oscila entre COP \$500.000 y \$1.000.000 mensuales, puede ser costo-efectiva a largo plazo al reducir hospitalizaciones y el uso de fármacos (129). Esto se refleja en la Figura 4, donde su costo mensual parece elevado frente a otras terapias, pero se compensa con su eficacia, evidenciada en la Figura 3 por el menor tiempo de cicatrización.

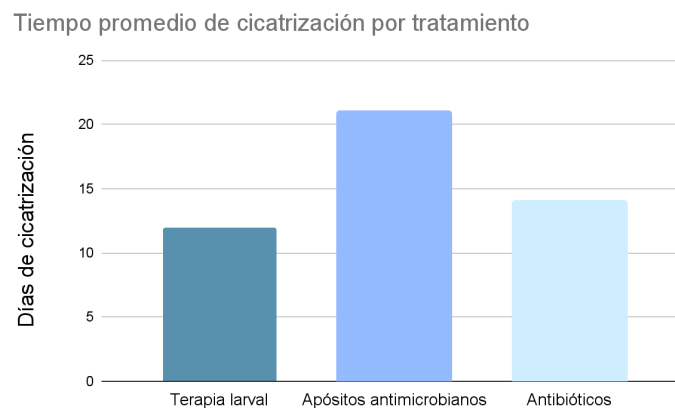
Sin embargo, su aplicación clínica generalizada está limitada por barreras tecnológicas y regulatorias debido a la necesidad de procesos especializados y la falta de aprobación normativa amplia. Esto restringe su disponibilidad y encarece su uso, resaltando la urgencia de mayor inversión en investigación, desarrollo y producción accesible para su integración en el tratamiento estándar de heridas crónicas (36).

Apósitos antimicrobianos

Los apósitos impregnados con plata, yodo o miel presentan tiempos de cicatrización de 14 a 21 días, dependiendo de la correcta aplicación y del estado inmunológico del paciente (130). Estos apósitos representan un gasto mensual de entre COP \$300.000 y \$800.000, siendo más accesibles que la terapia larval (ver Figura 4). No obstante, su eficacia también es moderadamente menor en comparación, como se observa en la Figura 3. En úlceras venosas, su combinación con terapia compresiva ha mostrado mejores resultados que el uso exclusivo de antibióticos (131), siendo una opción útil y segura en pacientes sin infecciones sistémicas.

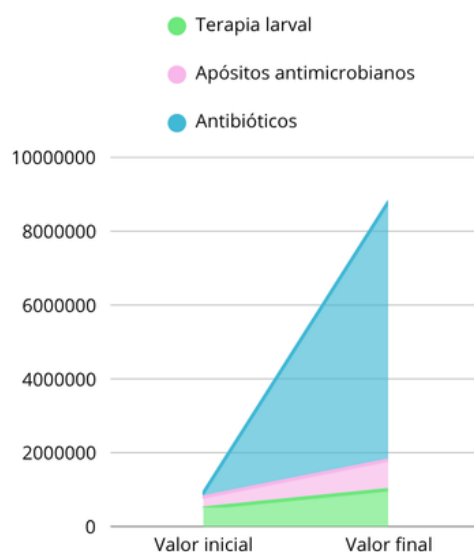
Son útiles especialmente en infecciones sistémicas, con tiempos de recuperación de 7 a 14 días (120). Sin embargo, su eficacia disminuye frente a bacterias resistentes como MRSA, lo que puede aumentar considerablemente los costos. En Colombia, el tratamiento ambulatorio con antibióticos puede costar entre COP \$100.000 y \$300.000, pero en casos complicados puede superar los COP \$7.000.000 mensuales, como muestra la Figura 4. Su tiempo de respuesta clínica es similar al de los apósitos (ver Figura 3), pero su uso debe ser racional para mitigar la resistencia antimicrobiana.

Figura 3: Gráfica: Tiempo promedio de cicatrización por tratamiento



Fuente: Elaborado por autores (figura elaborada con excel; google docs)

Figura 4: Gráfica: Costos promedio de tratamientos



Fuente: Elaborado por autores (figura elaborada con canva)

Influencia de comorbilidades

- **Diabetes mellitus:** Aumenta el tiempo de cicatrización debido a alteraciones microvasculares e inmunológicas. Un estudio en Cuba mostró tiempos prolongados incluso con el mismo tratamiento (132).
- **Insuficiencia venosa:** Prolonga las úlceras si no se trata la causa vascular. En España, apósitos con compresión superan en eficacia a los antibióticos sistémicos (133).
- **Desnutrición:** Eleva el riesgo de infección y retrasa la curación. En adultos mayores institucionalizados, la malnutrición favorece la colonización por *Staphylococcus*

aureus resistente metilina (134).

Finalmente, estos hallazgos resaltan la necesidad de un enfoque personalizado en el tratamiento de las heridas crónicas. Evaluar la condición general del paciente y sus comorbilidades permite elegir estrategias terapéuticas más eficaces y económicamente viables. Por ejemplo, en pacientes polimedicados con alta resistencia antimicrobiana, la terapia larval puede ser preferible; mientras que en casos donde los antibióticos están contraindicados, los apósitos bioactivos son una opción eficiente y segura.

Tabla 6. Comparación de estudios relacionados con los tratamientos

Autor / Año	Tratamiento Evaluado	Diseño del Estudio	Resultados	Conclusión
Sherman RA (2003)	Terapia larval: <i>Lucilia sericata</i>	Estudio clínico no aleatorizado	Reducción del 84% en el área ulcerada en 12 semanas; desbridamiento completo en 12 días	La terapia larval acelera la cicatrización y reduce la necesidad de antibióticos.
O'Meara S. et al. (2008)	Apósitos con plata	Revisión sistemática	Resultados mixtos; algunos apósitos mostraron eficacia, pero no hubo superioridad clara sobre apósitos estándar	Necesidad de ensayos más robustos; son útiles en infecciones localizadas.
Lipsky BA et al. (2007)	Antibióticos vs. placebo	Ensayo clínico aleatorizado	Sin diferencias significativas en úlceras no infectadas; eficacia limitada si no hay signos clínicos de infección	Uso racional de antibióticos es clave en heridas crónicas.

Cooper RA et al. (2010)	Miel médica	Estudio clínico controlado	Mejora en cicatrización, disminución en bacterias multirresistentes en úlceras diabéticas	Miel es efectiva y bien tolerada; útil frente a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA) y biofilms.
Cazander G et al. (2009)	Extracto larval	Estudio piloto in vitro	Actividad antimicrobiana frente a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA), <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Alternativa innovadora cuando no es posible aplicar larvas vivas.
Gethin G. et al. (2007)	Apósitos con miel	Ensayo clínico	Reducción más rápida de edema y exudado; cicatrización superior en 4 semanas frente a apósitos estándar	Los apósitos con miel son costo-efectivos y útiles en ambientes comunitarios.
Wolcott RD et al. (2010)	Terapia combinada (antibiótico + apósito con plata)	Estudio observacional	Reducción del biofilm y tasa de infección más baja en heridas complejas	El enfoque combinado mejora el control de infecciones resistentes.

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Sherman RA (2003), O'Meara S et al. (2008), Lipsky BA et al. (2007), Cooper RA et al. (2010), Cazander G et al. (2009), Gethin G et al. (2007) y Wolcott RD et al. (2010).

10. CONCLUSIONES

La cicatrización de heridas crónicas representa un desafío clínico complejo, no solo por su prolongado curso y riesgo de complicaciones, sino por la creciente amenaza que supone la resistencia antimicrobiana. Un tratamiento ideal debe promover la granulación mediante un ambiente húmedo, facilitar la síntesis de colágeno y la liberación de factores de crecimiento, proteger contra microorganismos a través de una barrera física, permitir una adecuada oxigenación y eliminar los exudados de forma eficaz.

Esta revisión documental comparó tres enfoques terapéuticos: terapia larval, apósitos antimicrobianos y antibióticos. Cada uno mostró diferencias en sus mecanismos de acción, efectividad clínica y nivel de implicación en la aparición de resistencias. La terapia larval se destacó por su acción doble, mecánica y enzimática, permitiendo un desbridamiento selectivo sin dañar el tejido sano y acelerar la cicatrización. Sin embargo, su efectividad puede verse limitada ante patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, que, mediante mecanismos como el quorum sensing y la formación de biopelículas, resisten su acción. Frente a esto, han surgido estrategias como los inhibidores del quorum sensing, que suprimen la virulencia bacteriana y mejoran la eficacia de tratamientos complementarios.

Los apósitos antimicrobianos, especialmente los que contienen plata, miel o yodo, han demostrado eficacia frente a patógenos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*. Aunque no poseen acción desbridante activa, contribuyen indirectamente a la limpieza de la herida y proporcionan un entorno favorable para su regeneración. Su perfil clínico intermedio los convierte en una opción útil en fases de mantenimiento o cuando no se requiere desbridamiento agresivo, permitiendo controlar la carga microbiana y favorecer un entorno propicio para la cicatrización.

Por otro lado, los antibióticos sistémicos, si bien siguen siendo pilar en el manejo de infecciones graves, presentan limitaciones importantes: la resistencia creciente, el riesgo de toxicidad, la formación de biopelículas y el aumento de los costos asociados, sobre todo en entornos hospitalarios con cepas multirresistentes. Su uso debe limitarse a casos específicos, guiados por estudios microbiológicos y protocolos racionales.

Desde una perspectiva clínica y económica, la terapia larval se perfila como una estrategia costo-efectiva especialmente valiosa en pacientes con comorbilidades y heridas complejas. No obstante, su implementación generalizada exige mayor inversión en investigación, estandarización de protocolos y disponibilidad especialmente para Colombia. Los apósitos antimicrobianos se presentan como una alternativa viable de costo intermedio y fácil aplicación. En contraposición, el uso de antibióticos debe restringirse y supervisarse cuidadosamente para evitar la propagación de cepas resistentes.

En conclusión, el abordaje de las heridas crónicas requiere una estrategia terapéutica personalizada, adaptada al tipo de herida, el perfil microbiológico, la presencia de tejido necrótico y las condiciones del paciente. La combinación racional de terapias tradicionales y alternativas puede ofrecer mejores resultados clínicos, reducir el tiempo de cicatrización y, lo más importante, contribuir a frenar la amenaza global de la resistencia antimicrobiana.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res [Internet]. 2010;89(3):219–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0022034509359125>
2. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Cicatrización de heridas: Una perspectiva celular. Physiol Rev [Internet]. 2019;99(1):665–706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
3. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzæ. Br J Exp Pathol. 1929 Jun;10(3):226–36. PMCID: PMC2048009.
4. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015;40(4):277–83.
5. Peter Vowden, Kathryn Vowden, Keryln Carville (2011) Apositos antimicrobianos [consultado el 20 de mayo de 2024] Disponible en: <https://sghweb.es/documentos-consenso/made-easy/antimicrobmadeeasy.pdf>
6. Claire E. Bradshaw, Una comparación in vitro de la actividad antimicrobiana de apósitos para heridas con miel, yodo y plata, Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research , Volumen 4, Número 1, marzo de 2011, páginas 61–70, <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzr008>
7. Percival SL, McCarty SM. Silver and alginates: Role in wound healing and biofilm control. Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]. 2015;4(7):407–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2014.0541>
8. Figueroa Luis, Uherek Fernando, Yusef Pedro, Lopez Lilian, Flores Jordana. Experiencia de terapia larval en pacientes con úlceras crónicas. Parasitol. latino. [Internet]. Diciembre de 2006 [consultado el 24 de mayo de 2024]; 61(3-4): 160-164. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122006000200010&lng=es.
9. Pöppel A-K, Vogel H, Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides expressed in medicinal maggots of the blow fly *Lucilia sericata* show combinatorial activity against bacteria. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2015;59(5):2508–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.05180-14>

10. Matías AMH, Martínez BCB, Gallego CM. Larvaterapia en heridas vasculares complicadas [Internet]. Isciii.es. [citado el 11 de marzo de 2024]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v26n1/es_2013-6463-sanipe-26-01-41.pdf
11. Beaskoetxea Gómez P, Bermejo Martínez M, Capillas Pérez R, Cerame Pérez S, García Collado F, Gómez Coiduras JM, et al. Situación actual sobre el manejo de heridas agudas y crónicas en España: Estudio ATENEA. Gerokomos [Internet]. 2013 [citado el 11 de mayo de 2024];24(1):27–31. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2013000100006
12. World Health Organization: WHO. (2023b, noviembre 21). *Resistencia a los antimicrobianos*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
13. D.Sandoval Kenyo, Deza-Santos Flor, Pinedo-Castillo Liseth, Mateo-Pacora Jimmy, L. Rondan Paola, Alcedo Sami et al. Producción científica peruana sobre resistencia a los antimicrobianos de bacterias priorizadas por la OMS. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2023 Abr [citado 2024 Mayo 22] ; 75(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602023000100004&lng=es. Epub 01-Dic-2023
14. Vowden K, Vowden P, Posnett J. The resource costs of wound care in Bradford and Airedale primary care trust in the UK. J Wound Care [Internet]. 2009 [citado el 11 de mayo de 2024];18(3):93–102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19247229/>
15. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. J Wound Care [Internet]. 2009;18(4):154–154. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12968/jowc.2009.18.4.41607>
16. 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. Wound Repair Regen [Internet]. 2009 [citado el 9 de mayo de 2024];17(6):763–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-475x.2009.00543.x>
17. Prado Firmino MR do, Oliveira Araújo L de, Sanches Bermudes JP, Mantovani M de F, Verdú Soriano J, Castanho Moreira R. Prevalencia de las úlceras de pierna en la región sur de Brasil. Gerokomos [Internet]. 2013 [citado el 11 de mayo de 2024];24(4):179–83. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2013000400006

18. Renata Virginia González-Consuegra¹ Diana Marcela Cardona- Paola Andrea Murcia-Trujillo Gustavo David Matiz-Vera Prevalencia de úlceras por presión en Colombia: informe preliminar [Internet]. 2014 [citado el 11 de mayo de 2024] Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v62n3/v62n3a6.pdf>
19. MENDOZA, M. L. (2010). *Costos económicos directos de la resistencia bacteriana en la atención de pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Fernando Troconis de Santa Marta 2010-2011*. [Trabajo de Investigación para optar al título de Magíster en Epidemiología, Universidad del Norte Barranquilla]. <https://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/10029/Mendoza%20Brito.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. *Plan Nacional de Respuesta a la resistencia a los Antimicrobianos* (2018). <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/plan-respuesta-resistencia-antimicrobianos.pdf>
21. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol* [Internet]. 2015;173(2):370–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13954>
22. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, James GA, Stoodley P, Leaper D, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care* [Internet]. 2017;26(1):20–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12968/jowc.2017.26.1.20>
23. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Madsen KG, Phipps R, Krogfelt K, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2008;16(1):2–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00283.x>
24. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* [Internet]. 2010;1:134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
25. Yousefian, F., Hesari, R., Jensen, T., Obagi, S., Rgeai, A., Damiani, G., Bunick, C. G., & Grada, A. (2023). Antimicrobial wound dressings: A concise review for clinicians. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(9), 1434. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091434>
26. Laosa Ruano E. Terapia de desbridamiento larval: revisión sistemática. Universidad de Alicante; 2017. Disponible en:

https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/76469/1/TERAPIA_DE_DESBRIDAMIENTO_LARVAL_REVISION_SISTEMATICA_LAOSA_RUANO_EVA.pdf

27. Baer, W. S. (2011). The classic: The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). 1931. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(4), 920–944. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1416-3>
28. Contreras-Ruiz J, Fuentes-Suárez A, Arroyo-Escalante S, Moncada-Barrón D, Sosa-de-Martínez MC, Maravilla-Franco E, et al. Estudio comparativo de la eficacia de la larvaterapia (LT) para desbridar y controlar la carga bacteriana en úlceras venosas comparado con desbridamiento quirúrgico y aplicación de un antimicrobiano tópico. *Gaceta Medica De Mexico* [Internet]. 2016;152:78–87. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2016/gms162i.pdf>
29. Medina IP. Establecimiento y caracterización de una línea celular derivada de tejidos embrionarios de la mosca *Calliphora vicina* Diptera: Calliphoridae. Universidad de la Salle; 2020.
30. Pluzhnikov, K. A., Kozlov, S. A., Vassilevski, A. A., Vorontsova, O., Feofanov, A. V., & Grishin, E. V. (2014). Linear antimicrobial peptides from *Ectatomma quadridens* ant venom. *Biochimie*, 107, 211-215. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.09.012>
31. Yusseff Vanegas S. Z, *ENTOMOLOGÍA FORENSE: LOS INSECTOS EN LA ESCENA DEL CRIMEN*. Revista Luna Azul [Internet]. 2006; (23):42-49. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321727225009>
32. De Luna, V., De Maio, F., Caterini, A., Marsiolo, M., Petrunaro, L., Ippolito, E., Farsetti, P. (2021). Surgical Treatment of Severe idiopathic flexible flatfoot by Evans–Mosca Technique in adolescent Patients: A Long-Term Follow-Up Study. *Advances in orthopedics*, 2021, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2021/8843091>
33. Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, Attia J, Poprom N, Jirasirithum S, et al. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis. *Asian J Surg* [Internet]. 2014;37(3):138–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2013.09.005>
34. Nigam Y, Bexfield A, Thomas S, Ratcliffe NA. Maggot therapy: The science and implication for CAM part I-history and bacterial resistance. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2006;3(2):223–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nel021>

35. Ventura Navarro C. Biocirugía: desbridamiento mediante terapia larval [trabajo de fin de grado en Internet]. San Cristóbal de La Laguna: Universidad de La Laguna; 2022 . Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/28987>
36. Morris D, Flores M, Harris L, Gammon J, Nigam Y. Larval therapy and larval excretions/secretions: A potential treatment for biofilm in chronic wounds? A systematic review. *Microorganisms* [Internet]. 2023;11(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11020457>
37. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* [Internet]. 2009;37(5):1528–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000903700531>
38. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* [Internet]. 2008;453(7193):314–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07039>
39. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2011;13(e23):e23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S1462399411001943>
40. Whitaker IS, Twine C, Whitaker MJ, Welck M, Brown CS, Shandall A. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgrad Med J* [Internet]. 2007;83(980):409–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.055905>
41. Sánchez M, Chuaire L, Narváez R, Segura NA. Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. La terapia larval. *Rev Cienc Salud* [Internet]. 2004;2(2):156–64. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-7273200400020000652.
42. Masiero FS, Silva DG, Luchese M, Estérico T, Pérsio NV, Thyssen PJ. In vitro evaluation of the association of medicinal larvae (Insecta, Diptera, Calliphoridae) and topical agents conventionally used for the treatment of wounds. *Acta Trop* [Internet]. 2019;190:68–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.10.015>
43. Rodríguez Rodríguez C. *Aplicación de la terapia larval en el tratamiento de heridas crónicas: una revisión sistemática [tesis]*. La Coruña: Universidade da Coruña; 2022.

44. Vista de Características del ciclo biológico de *Lucilia sericata* (Meigen, 1826) (Diptera: Calliphoridae) sobre dietas diferentes Udca.edu.co. 2024 citado 2024 Oct 11. Disponible en: <https://revistas.udca.edu.co/index.php/ruadc/article/view/743/796>
45. (*Calliphora vicina*) [Internet]. Ecoregistros.org. 2015 [cited 2024 Oct 11]. Disponible en: <https://www.ecoregistros.org/ficha/Calliphora-vicina&idusuario=2413>
46. Francy Novoa-Palomares, Salas-Díaz L, Pérez-Téllez C, Ingrid Pinillos- Medina, Torres-García O, Bello FJ. Análisis comparativo de la actividad antimicrobiana de secreciones y excreciones larvares de *Calliphora vicina* y *Sarconesiopsis magellanica* (Diptera: Calliphoridae). Biomédica [Internet]. 2022 Mar [cited 2024 Oct 11];42(1):54–66. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/843/84371265006/html/>
47. *Chrysomya albiceps* – Polinizadores [Internet]. Polinizadores. 2024 [cited 2024 Oct 11]. Disponible en: <https://polinizadoresdecanarias.org/portfolio/chrysomya-albiceps/>
48. Cruz M, Bello F. Características de cultivos celulares primarios derivados de *Sarconesiopsis magellanica* (Le Guillou, 1842) (Diptera: Calliphoridae). Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. [Internet]. 31 de diciembre de 2012 [citado 7 de noviembre de 2024];15(2):313-21. Disponible en: <https://revistas.udca.edu.co/index.php/ruadc/article/view/829>
49. Vista de Terapia de desbridamiento larval: una revisión sistemática. Nure Investigación.es. Disponible en: <https://www.nureinvestigacion.es/OJS/index.php/nure/article/view/2392/1064>
50. Yousefian F, Hesari R, Jensen T, Obagi S, Rgi A, Damiani G, et al. Antimicrobial wound dressings: A concise review for clinicians. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2023;12(9):1434. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12091434>
51. Martínez-Correa E. Systemic classification of wound dressings: A review. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica; 2020. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-95322020000100005
52. Dermatológica, E. (2008). Aparatos en el tratamiento de úlceras y heridas. Formación dermatológica. <https://anedidic.com/descargas/formacion-dermatologica/04/apositos-en-el-tratamiento-de-ulceras-y-heridas.pdf>
53. Prete S, Dattilo M, Patitucci F, Pezzi G, Parisi OI, Puoci F. Natural and synthetic polymeric biomaterials for application in wound management. J Funct Biomater [Internet]. 2023;14(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jfb14090455>

54. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of appropriate wound dressing for various wounds. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2020;8:182. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2020.00182>
55. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2021. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
56. World Health Organization. WHO publishes a list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Geneva: WHO; 2017 Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017>
57. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2024 Sep;403(10373):259-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065702/>
58. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00466-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00466-1)
59. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics* . 2020;12(8):735. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
60. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–27. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

61. Shala y Darsh Shah JMOKRP-ESKAQASA. Sepsis: A systematic review of antibiotic resistance and antimicrobial therapies [Internet]. Scirp.org. 2022. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/papercitationdetails?paperid=119691&JournalID=1576>
62. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. www.who.int. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
63. Gjødsebøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, Jørgensen B, Klein BM, Krog Felt KA. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. International Wound Journal [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2021 Mar 7];3(3):225–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16984578/>
64. Puca E, Zavalani A, Domi A, Rroji A, Raka L, Daka A. Microbial Species Isolated from Infected Wounds and Antimicrobial Resistance Patterns in a Tertiary Hospital in Albania. Med Arch. 2021;75(5):344–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8532735/>
65. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2007; 25(9):579–86. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-microbiologico-las-infecciones-piel-tejidos-blandos-13111185>
66. Belloso, W. B. (2009). Historia de los antibióticos. Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires, 29. https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf
67. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Clin Microbiol Rev. 2017;30(2):557–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00064-16>
68. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. Nat Rev Microbiol. 2014 [citado el 17 de noviembre de 2024];12(1):35–48. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3155>

69. Champney WS. Antibiotics targeting bacterial ribosomal subunit biogenesis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020;75(4):787–806. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz544>
70. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007>
71. Troncoso Claudia, Pavez Mónica, Santos Andrés, Salazar Rodrigo, Barrientos Leticia. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2017 Dic ; 35(4): 1214-1223. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022017000401214&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214>
72. Resistencia a los antimicrobianos . Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
73. World Health Organization. Antimicrobial Resistance [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
74. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801
75. Roberts MC. Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 2005 Apr 15;245(2):195-203. doi: 10.1016/j.femsle.2005.02.034. PMID: 15837373.
76. Angarita-Merchán Maritza, Filippo-iriarte Giselle Di, Mora-Moreno Diana Patricia, Ferrebuz-Cardozo Atilio Junior. Efecto del bloqueo de bombas de flujo en el tratamiento antimicrobiano en cepas con multirresistencia tipo BLEE de origen clínico en Boyacá, Colombia. *Médicas UIS* [Internet]. 2024 Apr [cited 2025 Apr 10] ; 37(1): 9-24. Available from:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192024000100009&lng=en. Epub Mar 30, 2024. <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n1-2024001>.

77. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Apr;35(4):322-32. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20149602.
78. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801.
79. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2023 data [Internet]. Stockholm: ECDC; 2023 [cited 2025 Apr 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data>
80. Nigam Y, Bexfield A, Thomas S, Ratcliffe NA. Maggot therapy: the science and implication for CAM part II-maggots combat infection. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16951714/>
81. Van der Plas MJ, van der Does AM, Baldry M, Dogterom-Ballering HC, van Gulpen C, van Dissel JT, Nibbering PH, Jukema GN. Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophil pro-inflammatory responses. *Microbes Infect*. 2007 Apr;9(4):507-14. doi: 10.1016/j.micinf.2007.01.008. Epub 2007 Jan 27. PMID: 17350304.
82. Steenvoorde P, Jacobi CE, Van Doorn L, Oskam J. Maggot debridement therapy of infected ulcers: patient and wound factors influencing outcome - a study on 101 patients with 117 wounds. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 Sep;89(6):596-602. doi: 10.1308/003588407X205404. PMID: 18201474; PMCID: PMC2121226.

83. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemmond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? Arch Derm Res. 2007;298(9):413–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17091276/>
84. Čeřovský V, Bém R. Lucifensins, the insect defensins of biomedical importance: The story behind maggot therapy. Pharmaceuticals (Basel). 2014 .Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3978492/>
85. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? Nat Rev Microbiol. 2005 Mar;3(3):238-50. doi: 10.1038/nrmicro1098. PMID: 15703760.
86. Thomas S, Andrews AM, Hay NP, Bourgoise S. The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study. J Tissue Viability. 1999 Oct;9(4):127-32. doi: 10.1016/s0965-206x(99)80032-1. PMID: 10808842.
87. Mariena J.A. van der Plas, Anne M. van der Does, Mara Baldry, Heleen C.M. Dogterom-Ballering, Co van Gulpen, Jaap T. van Dissel, Peter H. Nibbering, Gerrolt N. Jukema, Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophil pro-inflammatory responses(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457907000408>
88. Tiscar González V, Menor Rodríguez MJ, Rabadán Sainz C, Fraile Bravo M, Styche T, Valenzuela Ocaña FJ, et al. Eficiencia de un apósito innovador en la cura de heridas: reducción de la frecuencia de cambio y del coste semanal por paciente. Gerokomos. 2020 Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2020000400001&lng=es
89. Moura LI, Dias AM, Carvalho E, de Sousa HC. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment--a review. Acta Biomater. 2013

- Jul;9(7):7093-114. doi: 10.1016/j.actbio.2013.03.033. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23542233.
90. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Arch Derm Res*. 2007;298(9):413–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17091276/>
91. Lansdown ABG. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2006;33:17–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16766878/>
92. Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP, Gade AK. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria: Activity of silver nanoparticles against MDR bacteria. *J Appl Microbiol*. 2012;112(5):841–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05253.x>
93. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Efecto de la plata en el control y la cicatrización de infecciones de heridas por quemaduras: revisión de la literatura 2007 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417906001926?via%3Dihub>
94. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J*. 2006;3(4):282–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199764/>
95. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect*. 2005;60(1):1–7. Disponible en: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(04\)00520-1/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(04)00520-1/fulltext)
96. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):2–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199764/>

97. Natalia T. Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana [Internet]. Edu.ar. Disponible en: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/136280/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
98. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2010;8(6):423–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2333>
99. Typas A, Banzhaf M, Gross CA, Vollmer W. From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2011;10(2):123–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2677>
100. Van Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. Glycobiology. 2001 Mar;11(3):25R-36R. doi: 10.1093/glycob/11.3.25r. PMID: 11320055. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11320055/>
101. Ruiz N. Lipid flippases for bacterial peptidoglycan biosynthesis. Lipid Insights [Internet]. 2015;8(Suppl 1):21–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4137/LPI.S31783>
102. Bush K, Bradford PA. B-lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2016;6(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
103. Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. Diabetes Care [Internet]. 2003;26(2):446–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.2.446>
104. Sherman, RA., Mechanisms of Maggot-Induced Wound Healing: What Do We Know, and Where Do We Go from Here?, *Evidence-Based Complementary and*

Alternative Medicine, 2014, 592419, 13 pages, 2014.
<https://doi.org/10.1155/2014/592419>

105. Cecilia M, Camacho CP, Galán R, Pazmiño EÚ. Eficacia y tolerabilidad del carbón activado más plata en el tratamiento local de heridas infectadas. *Medicina* [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 26];20(3):105–9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7143751>
106. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2001;14(2):244–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.2.244-269.2001>
107. Zielińska M, Pawłowska A, Orzeł A, Sulej L, Muzyka-Placzyńska K, Baran A, et al. Wound Microbiota and its impact on wound healing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(24). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242417318>
108. Andersen AS, Joergensen B, Bjarnsholt T, Johansen H, Karlsmark T, Givskov M, et al. Quorum-sensing-regulated virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* are toxic to *Lucilia sericata* maggots. *Microbiology* [Internet]. 2010;156(Pt 2):400–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.032730-0>
109. Mah TF, O’Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* [Internet]. 2001;9(1):34–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01913-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01913-2)
110. Simonetti O, Rizzetto G, Radi G, Molinelli E, Cirioni O, Giacometti A, et al. New perspectives on old and new therapies of staphylococcal skin infections: The role of biofilm targeting in wound healing. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2021;10(11):1377. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10111377>

111. Doherty C, Byrne CV, Baqader S, El-Chami C, McBain AJ, Thomason HA. Anti-biofilm effects and healing promotion by silver oxynitrate-based dressings. Sci Rep [Internet]. 2023;13(1):2014. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-26856-x>
112. Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. Int J Low Extrem Wounds [Internet]. 2006;5(1):40–54. Disponible en: https://core.ac.uk/reader/29194784?utm_source=linkout
113. Jiang Y, Zhang Q, Wang H, et al. Effectiveness of silver and iodine dressings on wound healing: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2024;14:e077902. doi:10.1136/bmjopen-2023-077902 Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/14/8/e077902.full.pdf>
114. Papadopoulou V, Sidders AE, Lu K-Y, Velez AZ, Durham PG, Bui DT, et al. Overcoming biological barriers to improve treatment of a Staphylococcus aureus wound infection. Cell Chem Biol [Internet]. 2023;30(5):513-526.e5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.04.009>
115. Hancock REW, Speert DP. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. Drug Resist Updat [Internet]. 2000;3(4):247–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1054/drup.2000.0152>
116. Rajkumari N, Mathur P, Misra MC. Soft tissue and wound infections due to Enterococcus spp. Among hospitalized trauma patients in a developing country. J Glob Infect Dis [Internet]. 2014;6(4):189–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-777X.145253>
117. Tian X, Zheng X, Sun Y, Fang R, Zhang S, Zhang X, et al. Mecanismos moleculares y epidemiología de Escherichia coli resistente a carbapenémicos aislada

- de pacientes chinos entre 2002 y 2017. Infect Drug Resist [Internet]. 2020;13:501–12.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S232010>
118. Yousefian F, Hesari R, Jensen T, Obagi S, Rgeai A, Damiani G, et al. Apósitos antimicrobianos para heridas: Una revisión concisa para médicos. Antibióticos (Basel) [Internet]. 2023;12(9):1434. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12091434>
 119. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. Clin Infect Dis. 2009 Nov 15;49(10):1541-9. doi: 10.1086/644732. PMID: 19842981
 120. Gottrup F, Jørgensen B. Maggot debridement: an alternative method for debridement. Eplasty. 2011;11:e33. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21776326; PMCID: PMC3136394. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3136394/>
 121. Torre JM. Beneficios de la terapia larval en heridas crónicas. 2016; Disponible en: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/17795/MendezTorre_Jennifer_TFG_2016.pdf?sequence=2
 122. Beele H, Meuleneire F, Nahuys M, Percival SL. Estudio prospectivo, aleatorizado y abierto para evaluar el potencial de un nuevo apósito antimicrobiano de alginato de plata/carboximetilcelulosa para promover la cicatrización. Int Wound J [Internet]. 2010;7(4):262–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-481X.2010.00669.x>
 123. Gago Fornells M., García González R.F., López Casanova P., Verdú Soriano J., Blanco Castañeda E., Alba Chorat S.. Evaluación de la tecnología sanitaria: Apósitos basados en la cura en ambiente húmedo para heridas crónicas. Gerokomos [Internet]. 2008 Dic ; 19(4): 48-54. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2008000400006&lng=es.

124. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008 Mar;19(2):173-84. doi: 10.1155/2008/846453. PMID: 19352449; PMCID: PMC2605859.
125. Cazander G, Pritchard DI, Nigam Y, Jung W, Nibbering PH. Múltiples acciones de las larvas de *Lucilia sericata* en heridas de difícil cicatrización: las secreciones larvarias contienen moléculas que aceleran la cicatrización, reducen la inflamación crónica e inhiben la infección bacteriana. *Bioessays* [Internet]. 2013;35(12):1083–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.201300071>
126. Gou Y, Hu L, Liao X, He J, Liu F. Avances en apósitos antimicrobianos con agentes antimicrobianos en heridas infectadas. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2024;12:1431949. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2024.1431949>
127. Steenvoorde P, Jacobi CE, Van Doorn L, Oskam J. Terapia de desbridamiento larvario de úlceras infectadas: factores del paciente y de la herida que influyen en el pronóstico: un estudio con 101 pacientes con 117 heridas. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2007;89(6):596–602. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1308/003588407X205404>
128. Malekian A, Esmaeeli Djavid G, Akbarzadeh K, Soltandallal M, Rassi Y, Rafinejad J, Rahimi Froushani A, Farhoud A, Bakhtiary R, Totonchi M. Efficacy of Maggot Therapy on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019 Jan/Feb;46(1):25-29. doi: 10.1097/WON.0000000000000496. PMID: 30608337.
129. Páginas - SISMED - sistema de información de precios de medicamentos [Internet]. Gobernador.co. Disponible en:

<https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>

130. Münter KC, Beele H, Russell L, Crespi A, Gröchenig E, Basse P, et al. Efecto de un apósito de liberación sostenida de plata en úlceras con cicatrización retardada: el estudio CONTOP. *J Wound Care* [Internet]. 2006;15(5):199–206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12968/jowc.2006.15.5.26909>
131. SM O'Meara, NA Cullum, M Majid, TA Sheldon, Revisión sistemática de agentes antimicrobianos utilizados para heridas crónicas, *British Journal of Surgery* , Volumen 88, Número 1, enero de 2001, Páginas 4-21, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01631.x>
132. González Hernández A, Rodríguez Baeza C, Peralta Pérez Y, et al. Factores que influyen en la cicatrización de úlceras en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2020;21(1):e777. Disponible en: <https://www.revang.uo.edu.cu/index.php/ang/article/view/777>
133. Rodríguez-Sanz A, González-Pérez LM, Alonso-Tajes F, et al. Tratamiento de las úlceras venosas crónicas: revisión de la evidencia y actualización terapéutica. *Gerokomos.* 2021;32(3):113-121.
134. Balcou-Debussche M, Debussche X. Malnutrition et plaies chroniques chez les personnes âgées en institution: étude descriptive. *Rev Francophone Gériatrie Gérontol.* 2018;25(156):23-30.
135. Sen CK. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Advances in Wound Care.* 2019;8(2):39–48. doi:10.1089/wound.2019.0946
136. Romero-Massa YY, Guzmán-Pantoja JE, Saavedra-Trujillo CH. Estudio de prevalencia de lesiones por presión en un Hospital Universitario. Bogotá, Colombia.

- Rev Cuid. 2018;9(2):2247–56. doi:10.15649/cuidarte.v9i2.54 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7490937>
137. González-Consuegra Renata Virginia, Cardona-Mazo Diana Marcela, Murcia-Trujillo Paola Andrea, Matiz-Vera Gustavo David. Prevalencia de úlceras por presión en Colombia: informe preliminar. rev.fac.med. [Internet]. 2014 July [cited 2025 May 28] ; 62(3): 1-32. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112014000300006&lng=en. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3.43004>.
 138. Sen CK. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Advances in Wound Care*. 2019;8(2):39–48. doi:10.1089/wound.2019.0946
 139. Jiménez AC, Ortiz C, Galisteo MG, Cardoso R, Meléndez AS. Coste-eficiencia de la elección de apósitos en heridas crónicas con biofilm basado en un modelo teórico. *Gerokomos* [Internet]. 2017;28(2):98–102. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2017000200098
 140. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):132–73. Disponible en: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/jowc.2013.22.Sup5.S1>
 141. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Antimicrobial resistance poses threat in all 35 countries of the Americas. 2023. Available from: <https://www.healthdata.org/news-events/newsroom/news-releases/antimicrobial-resistance-poses-threat-all-35-countries-americas>

