

Revisión sistemática de secreciones larvales con actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* como alternativa terapéutica.

Nombres y apellidos

Botett Hernández Nicolle Alison

Código estudiantil:

202213341346

Espitia Herrera Ana María

Código estudiantil:

202223347307

Trabajo de Investigación del Programa Química y farmacia

Tutora:

Jenny Gregoria Rebolledo Mórelo

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana (RAM) se ha consolidado como una de las principales amenazas para la salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) proyecta que, para 2050, la RAM podría causar hasta 10 millones de muertes anuales, superando la mortalidad asociada al cáncer y a los accidentes de tránsito si no se implementan estrategias efectivas de prevención y control. En América Latina, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/PAHO) ha señalado que las infecciones resistentes afectan a todos los grupos poblacionales, aumentando significativamente la morbilidad, la mortalidad y los costos asociados a la atención sanitaria adicionando que en Colombia, los datos del Instituto Nacional de Salud (INS) evidencian un incremento del 10% en las infecciones asociadas a procedimientos médico-quirúrgicos entre 2022 y 2023, con una incidencia nacional de 0,5 por cada 100 procedimientos. Además, *S. aureus* representó el 45,2% de los patógenos identificados en estos eventos, y el 8,0% de las infecciones asociadas a dispositivos en unidades de cuidado intensivo pediátricas.

En este contexto, *Staphylococcus aureus* se destaca como uno de los patógenos más preocupantes, tanto en entornos hospitalarios como en la comunidad siendo asociado además con infecciones de difícil manejo, especialmente en heridas crónicas, donde la formación de biofilms actúa como una barrera física y bioquímica que limita la penetración y acción de los agentes antimicrobianos, frente a esta problemática, ha resurgido el interés por terapias alternativas que aprovechan recursos biológicos con actividad antimicrobiana natural. Entre ellas, la terapia larval, basada en el uso controlado de larvas de *Lucilia sericata* y sus secreciones y excreciones larvales (SEL), ha demostrado resultados prometedores.

Las SEL son mezclas complejas de compuestos bioactivos, entre los que destacan proteasas, metaloproteinasas, péptidos antimicrobianos (como la lucifensina) y moléculas con propiedades inmunomoduladoras y cicatrizantes. Estas biomoléculas no solo muestran actividad bactericida y capacidad para disolver biofilms, sino que también estimulan la regeneración tisular y modulan la respuesta inflamatoria local, sugiriendo un amplio potencial terapéutico frente a infecciones resistentes y lesiones cutáneas crónicas.

El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión sistemática de la evidencia científica disponible sobre la actividad antimicrobiana de las SEL de *Lucilia sericata* frente a *S. aureus*, con especial énfasis en cepas resistentes a meticilina y en las posibles aplicaciones terapéuticas derivadas de su uso. La metodología se desarrolló bajo los lineamientos PRISMA 2020, consultando las bases de datos PubMed, MDPI y Science Direct, con publicaciones en inglés y español comprendidas entre los años 2000 y 2025. Se identificaron 340 estudios evaluados por pares, de los cuales se seleccionaron cinco artículos que cumplían los criterios de inclusión, abarcando modelos in vitro, in vivo y estudios clínicos sobre la actividad antimicrobiana de las SEL caracterizadas. Entre ellos, tres investigaciones trabajaron con modelos in vitro de biofilms, demostrando que las SEL pueden inhibir el crecimiento bacteriano, penetrar las matrices del biofilms y potenciar la eficacia de antibióticos convencionales cuando se utilizan en combinación.

Los mecanismos de acción propuestos incluyen la ruptura de la pared celular bacteriana, desestabilización de las membranas y degradación de la matriz extracelular del biofilms, afectando la viabilidad microbiana y reduciendo la resistencia bacteriana. En el análisis estadístico, los experimentos reportados fueron realizados por cuadruplicado, expresando los resultados como media \pm desviación estándar. Se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) para determinar diferencias significativas entre tratamientos, complementado con la prueba de Tukey ($p \leq 0.05$), considerando dos factores principales: la actividad de las larvas y la actividad de las exosecreciones larvales.

Los hallazgos de esta revisión respaldan el potencial uso de las SEL como herramienta terapéutica alternativa o complementaria, especialmente en el tratamiento de infecciones resistentes y de difícil resolución, como aquellas asociadas a biofilms persistentes. No obstante, se enfatiza la necesidad de estandarizar los métodos de obtención, purificación y cuantificación de proteínas bioactivas, así como de ampliar los ensayos clínicos controlados que evalúen su eficacia, seguridad y aplicabilidad en contextos clínicos humanos.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, *Staphylococcus aureus*, terapia larval, *Lucilia sericata*, secreciones y excreciones larvales, biofilms, proteínas bioactivas

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) has become one of the main global threats to public health. The World Health Organization (WHO) projects that by 2050, AMR could cause up to 10 million deaths annually, surpassing the mortality associated with cancer and traffic accidents if effective prevention and control strategies are not implemented. In this context, *Staphylococcus aureus* stands out as one of the most concerning pathogens, as it causes severe infections in both hospital and community settings.

In Latin America, the Pan American Health Organization (PAHO) has reported that resistant infections affect all population groups, significantly increasing morbidity, mortality, and healthcare costs. In Colombia, data from the National Institute of Health (INS) indicate a 10% increase in infections associated with medical-surgical procedures between 2022 and 2023, with a national incidence of 0.5 per 100 procedures. Moreover, *S. aureus* accounted for 45.2% of the pathogens identified in these cases and 8.0% of infections related to devices in pediatric intensive care units.

In this context, *Staphylococcus aureus* stands out as one of the most concerning pathogens, in both hospital and community settings this microorganism is linked to hard-to-treat infections, particularly chronic wounds, where biofilm formation acts as a physical and biochemical barrier that limits the penetration and action of antimicrobial agents. In response to this challenge, alternative therapies that harness natural biological compounds with antimicrobial activity have gained renewed interest. Among these, maggot therapy, based on the controlled use of *Lucilia sericata* larvae and their larval secretions and excretions (LSE), has shown promising results.

LSE are complex mixtures of bioactive compounds, including proteases, metalloproteinases, antimicrobial peptides (such as lucifensin), and molecules with immunomodulatory and wound-healing properties. These biomolecules exhibit bactericidal activity and biofilmdissolving capacity, while also promoting tissue regeneration and modulating the local inflammatory response, suggesting a broad therapeutic potential against resistant infections and chronic skin lesions.

This study aimed to conduct a systematic review of the scientific evidence on the antimicrobial activity of *L. sericata* LSE against *S. aureus*, with emphasis on methicillin-resistant strains and therapeutic applications. The methodology followed PRISMA 2020 guidelines, consulting PubMed, MDPI, and ScienceDirect databases for publications in English and Spanish between 2000 and 2025.

A total of 340 peer-reviewed studies were identified, of which five articles met the inclusion criteria, encompassing in vitro, in vivo, and clinical models evaluating the antimicrobial activity of characterized LSE. Among these, three studies used in vitro biofilm models, demonstrating that LSE can inhibit bacterial growth, penetrate biofilm matrices, and enhance antibiotic efficacy when used in combination.

The proposed mechanisms of action include cell wall disruption, membrane destabilization, and degradation of the biofilm extracellular matrix, thereby affecting microbial viability and reducing bacterial resistance. In statistical analyses, experiments were performed in quadruplicate, and results were expressed as mean \pm standard deviation. An analysis of variance (ANOVA) was applied to determine significant differences between treatments, complemented by Tukey's test ($p \leq 0.05$), considering two main factors: larval activity and excretion activity.

The findings support the potential use of LSE as an alternative or complementary therapeutic tool, particularly in treating resistant and difficult-to-eradicate infections such as those associated with persistent biofilms. However, it is necessary to standardize extraction, purification, and protein quantification methods, and to expand controlled clinical trials to evaluate their efficacy, safety, and clinical applicability.

KeyWords: Antimicrobial resistance, *Staphylococcus aureus*, maggot therapy, *Lucilia sericata*, larval secretions and excretions, biofilm, bioactive proteins

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance. WHO; 2023 [citado 2025 Sep 12]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobialresistance>
2. World Health Organization. WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health. WHO; 2024 [citado 2025 Sep 12]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>
3. World Health Organization. Global report on effective access to antimicrobial medicines. WHO; 2022 [citado 2025 Sep 12]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/376776>
4. Pan American Health Organization. Resistencia a los antimicrobianos: Una amenaza real para la salud en las Américas. OPS; 2023 [citado 2025 Sep 12]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/21-11-2023-resistencia-antimicrobiana-amenazareal>
5. Pan American Health Organization. Antimicrobial resistance in the Americas. OPS; 2022 [citado 2025 Sep 12]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance>
6. Instituto Nacional de Salud. Resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a procedimientos médico-quirúrgicos, Colombia 2023. INS; 2023 [citado 2025 Sep 12]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/resistenciaantimicrobiana-en-infecciones-asociadas-a-procedimientos-medico-quirurgicosiapmq-colombia-2023.pdf>
7. Instituto Nacional de Salud. Informe de eventos: Infecciones asociadas a dispositivos en UCI pediátrica. INS; 2023 [citado 2025 Sep 12]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/IAD%20INFORME%20ODE%20EVENTO%202023.pdf>
8. Pöppel A-K, Vogel H, Wiesner J, Vilcinskis A. Antimicrobial peptides expressed in medicinal maggots of the blow fly *Lucilia sericata* show combinatorial activity against bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2508–14.
9. 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*. 2023;11(2):457.
10. Alicia Fonseca-Muñoz, Rafael Pérez-Pacheco, Benjamín Otto Ortega-Morales, Manuela Reyes-Estebanez, Alfonso Vásquez-López, Manuel Chan-Bacab, Jaime Ruiz-Vega, Carlos A Granados-Echegoyen, Bactericidal Activity of *Chrysomya rufifacies* and *Cochliomyia macellaria* (Diptera: Calliphoridae) Larval Excretions–Secretions Against *Staphylococcus aureus* (Bacillales: Staphylococcaceae), *Journal of Medical Entomology*, Volume 56, Issue 6, November 2019, Pages 1598–1604, <https://doi.org/10.1093/jme/tjz109>

11. Cazander G, van Veen KEB, Bouwman LH, Bernardts AT, Jukema GN. The influence of maggot excretions on PAO1 biofilm formation on different biomaterials. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(2):536–45
12. van der Plas MJA, Jukema GN, Wai S-W, Dogterom-Ballering HCM, Legendijk EL, van Gulpen C, et al. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):117–22.
13. Bohova J, Majtan J, Majtan V, Takac P. Selective antibiofilm effects of *Lucilia sericata* larvae secretions/excretions against wound pathogens. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2014;2014(1):857360. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/857360>