

Wound Bed Preparation:

evoluzione della pratica clinica
secondo i principi del TIME

A cura di:
Piero Bonadeo
Mario Marazzi
Marco Masina
Elia Ricci
Marco Romanelli



Piero Bonadeo, *Dirigente medico Istituto di Chirurgia Vascolare e Angiologia, Università degli Studi di Milano; Presidente nazionale Associazione Italiana per le Ulcere Cutanee (AIUC)*

Mario Marazzi, *Responsabile Struttura Semplice di Terapia Tessutale (Centro di Riferimento Regionale per la Coltura di Epidermide Umana in Vitro e Banca per la Crioconservazione dei Tessuti, Ambulatorio Ferite Difficili e Ambulatorio Ustioni) della Struttura Complessa di Chirurgia Plastica e Centro Ustioni, Dipartimento Emergenza Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano*

Marco Masina, *Responsabile U.O. Semplice Lungodegenza Post-Acuti, Ospedali di Bentivoglio e Budrio (BO); Direttore FF U.O. di Geriatria Ospedale di Bentivoglio; Consigliere nazionale AIUC*

Elia Ricci, *Professore a contratto di Vulnologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Il polo Ospedale S. Luigi di Orbassano, Università degli Studi di Torino; Membro del Consiglio Direttivo AIUC; Membro dell'European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP)*

Marco Romanelli, *Ricercatore Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pisa; Presidente EPUAP; Council member della European Wound Management Association (EWMA)*

*Si ringrazia per aver gentilmente concesso il materiale iconografico:
Vincent Falanga (per la figura 5)
Mario Marazzi (per le figure 2, 3 e 9-13)
Rossella Marchiori (per la figura 6)
Laura Musio (per la figura 1)
Battistino Paggi (per le figure 4, 7 e 8)*

Editore:



Stampa: settembre 2004

Con il contributo educativo di



Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche elettronicamente senza autorizzazione scritta dell'editore.

Indice

Wound Bed Preparation

Ampiezza del problema e aspetti economici
Gestione del paziente con lesioni croniche

Guarigione delle ferite

Ferite acute e croniche

- Coagulazione
- Infiammazione
- Proliferazione cellulare e riparazione della matrice
- Rimodellamento del tessuto cicatriziale

Ambiente delle ferite croniche

Essudato delle ferite croniche

Principi TIME della Wound Bed Preparation

T per tessuto: come comportarsi con il tessuto devitalizzato

- Collagenasi
- Caso clinico

I per infezione: la risoluzione dell'infezione

- Tipo di ulcera
- Specie batteriche
- Carica batterica
- Trattamento dell'infezione
- Disinfezione della ferita
- Cadexomero iodico
- Argento nanocristallino
- Terapia antimicrobica topica
- Terapia antimicrobica sistemica
- Caso clinico

M per macerazione: ripristinare il bilancio dei fluidi

- Caso clinico

E per epidermide: margini dell'epidermide alterati

- Caso clinico

Inquadramento diagnostico

Valutazione clinica del paziente

Valutazione della ferita

- Valutazione della perfusione tissutale
- Valutazione dei margini e della cute perilesionale
- Valutazione del dolore

Tecniche innovative

Conclusioni

Appendice 1: classificazione e impiego delle medicazioni avanzate

Appendice 2: aspetti diagnostici specifici dei vari tipi di ulcere

Ulcere vascolari

Ulcere di Marjolin da cicatrici di ustione

Ustioni in guarigione per seconda intenzione

Ulcere del piede diabetico

Ulcere da pressione

Ulcere infiammatorie

Bibliografia



WoundBed Preparation



Con l'espressione Wound Bed Preparation si indica l'insieme delle procedure di gestione di una ferita che ha l'obiettivo di accelerare i processi endogeni di guarigione e di promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche. La Wound Bed Preparation consente di definire in maniera sistematica i punti sui quali si deve articolare la strategia di trattamento delle ferite croniche attraverso la comprensione dei meccanismi biologici che spiegano l'alterazione del processo fisiologico di riparazione tissutale. Un approccio di questo tipo andrebbe preso in considerazione per tutte le ferite che non tendono a progredire normalmente verso la guarigione.

AMPIEZZA DEL PROBLEMA E ASPETTI ECONOMICI

La gestione delle ferite croniche è un tema importante dal punto di vista medico ed economico, eppure mancano linee guida specifiche che ne consentano una gestione standardizzata. L'importanza del problema è stata

a lungo sottostimata, soprattutto per la mancanza di dati epidemiologici aggiornati che permettano di inquadrarne le giuste dimensioni e tutto ciò che ne consegue in termini di impegno assistenziale e di costi sociali e finanziari.

Il processo di guarigione di una ferita viene definito insufficiente quando la lesione non guarisce nell'arco di 6 settimane. A rendere difficile una ferita possono concorrere anche le caratteristiche locali della lesione, la disponibilità di una terapia adeguata e la difficoltà di individuarne l'eziologia. Questo perché la riparazione è una variabile critica che a sua volta può dipendere da altri fattori di tipo diagnostico e terapeutico. Tra le ferite dell'arto inferiore che non tendono a guarire spontaneamente, al primo posto per incidenza troviamo le ferite di origine venosa (70%), seguite da quelle arteriose (10%), da quelle miste arteriose e venose (10%) e da un gruppo molto vasto (10%) in cui si collocano le ferite

metaboliche delle malattie connettivali e neoplastiche (tabella 1).

Nelle casistiche domiciliari le ulcere croniche più frequenti sono le ulcere cutanee degli arti inferiori, il distretto corporeo più spesso colpito dalle alterazioni del trofismo locale conseguenti a vasculopatie venose e arteriose, a neuropatie e a diabete. Il diabete mellito rappresenta una delle cause principali di ulcerazioni cutanee a livello degli arti inferiori, in quanto concorre a determinare non solo neuropatia periferica, ma anche micro e macroangiopatie distrettuali, a cui si aggiunge una ridotta resistenza alle infezioni. Nell'insieme, queste alterazioni contribuiscono a creare diversi quadri patologici, tra cui il piede diabetico, motivo di frequenti ospedalizzazioni nei pazienti con questo disturbo.

In ambito geriatrico, prevalentemente ospedaliero e di lunga degenza, le piaghe da decubito occupano un posto di notevole rilievo, esprimendo la

necessità di individuare un approccio più completo al paziente e alle sue molteplici problematiche sanitario-assistenziali. La maggiore incidenza si osserva in pazienti di età superiore ai 65 anni, in condizioni generali spesso precarie, con scarsa mobilità e nutrizione scadente, nei quali fattori determinanti come la pressione e l'attrito locale agiscono su una cute senile (assottigliata, disidratata, meno vascolarizzata, ecc.) e dalle potenzialità metaboliche e riparative fortemente limitate.

Per quanto riguarda i dati epidemiologici relativi alla situazione italiana, una ricerca multicentrica dell' AISLeC (Associazione Infermieristica per lo Studio delle Lesioni Cutanee), studiando una popolazione ospedaliera di 2.144 soggetti, ha calcolato che nel 1994 la prevalenza delle lesioni da decubito era pari al 13,2%, limitatamente a reparti di medicina e chirurgia generale, terapie intensive, traumatologie e

Tabella 1.

Incidenza dei vari tipi di lesioni dell'arto inferiore

Lesioni	Incidenza
Ulcere venose (varicose, post-trombotiche, da insufficienza valvolare profonda primitiva)	70%
Ulcere arteriose (aterosclerotiche, tromboemboliche, ipertensive, da morbo di Burger)	10%
Ulcere miste (a prevalenza venosa o arteriosa)	10%
Ulcere diabetiche (con o senza componente arteriosa) e multifattoriali	5%
Altre ulcere (vasculitiche, ematologiche, angiodisplastiche, reumatologiche, connettiviche e collagenopatiche, post-traumatiche pure, neoplastiche e cancerizzate, da farmaci e iatrogene)	5%

(Nelzen et al. 1997)



riabilitazioni. Nello stesso studio la percentuale di lesioni rispetto alla popolazione a rischio varia dal 18 al 47% a seconda dei reparti, con un tasso più elevato nelle medicine e nelle traumatologie.

Mentre nel 1984 solo il 30,4% dei pazienti veniva trattato con un presidio antidecubito, a distanza di 10 anni la ricerca AISLeC ha evidenziato un uso di tali presidi nel 53,6% dei soggetti a rischio e nel 73,3% di quelli con una lesione (AISLeC 1995; AISLeC 1996). Tuttavia, tra le 150 strutture sanitarie (di cui 30 in ambito domiciliare) interpellate nel 1996 per valutare la diffusione di specifici protocolli operativi, l'AISLeC ha rilevato che solo il 41,3% impiegava procedure standardizzate di trattamento e che ausili a fini preventivi erano presenti solo nel 50% delle unità operative, considerando esclusivamente quelli più semplici. Per quanto riguarda invece i presidi, cioè prodotti e medicazioni per il trattamento delle lesioni cutanee,

è risultato un abuso di quelli obsoleti o di quelli addirittura controproducenti se usati routinariamente (AISLeC 1998).

Facendo una sintesi dei risultati dei più importanti lavori, uno studio italiano del 1996 (Di Giulio 1996) ha stimato dal 4 al 9% l'incidenza delle lesioni da decubito nei pazienti ospedalizzati, con punte del 15-20% in quelli più anziani o nei reparti di rianimazione (25%). La rilevazione effettuata nel 2001 dalla Regione Emilia Romagna ha mostrato una prevalenza del 7,1% nei reparti per acuti, suggestiva per la presenza media giornaliera complessiva di 700 pazienti con ulcere da pressione negli ospedali regionali (Grilli 2002). Gli studi che si sono occupati della localizzazione delle lesioni hanno dato risultati concordi: il sacro, i glutei e i talloni sono le zone a più elevato rischio. Quasi la metà delle lesioni che insorgono durante il ricovero appaiono entro i primi 7 giorni di degenza, dato che suggerisce la

necessità di instaurare una strategia di prevenzione fin dalle prime ore del ricovero (AA. VV. 1992).

Nel 2002 una seconda rilevazione condotta dalla Agenzia Regionale dell'Emilia Romagna (Moro et al. 2003) in 3 Aziende Sanitarie Locali (ASL) ha messo in evidenza una maggiore prevalenza di lesioni da pressione nelle strutture territoriali (28,3% negli ospiti delle Residenze Sanitarie Assistenziali o RSA e 13,7% in quelle delle Case Protette). Altri dati (AISLeC 2002) confermano che la situazione delle lesioni cutanee in ambito domiciliare e geriatrico è più grave rispetto alla realtà ospedaliera; in un campione di 3.648 pazienti in regime di assistenza domiciliare le percentuali di lesioni al 3° e 4° stadio in carico erano sensibilmente superiori, pari rispettivamente al 56,43% e al 96,84%. I pazienti con lesioni da pressione erano il 34,26% in ADI (Assistenza Domiciliare Integrata) e il 16,12% in RSA di tipo geriatrico. Quelli con lesioni

vascolari erano il 25,85% in ADI e il 2,11% in RSA.

In materia di farmacoeconomia, il primo requisito per valutare il costo di una malattia è la disponibilità di accurati dati epidemiologici. Purtroppo finora la mancanza di dati univoci e specifici della realtà italiana non ha consentito di ottenere una stima sufficientemente precisa del peso economico delle lesioni cutanee croniche all'interno della spesa sanitaria nazionale. In Italia nel 1996 gli episodi di ricovero in cui l'assistenza è stata prevalentemente orientata al trattamento di ulcerazioni cutanee sono risultati 11.113, con una spesa di 93 miliardi delle vecchie lire e 185.329 giornate di degenza (Ministero della Sanità 1997). Nel 1999, i dati emersi dal sistema di rilevazione basato sui Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi o DRG (tabella 2) hanno evidenziato una media di 32 giornate di ricovero per ciascun paziente con lesioni cutanee croniche (Ministero della Sanità 2000).

Sicuramente questi dati sottostimano ampiamente la situazione reale, in quanto il sistema dei DRG non consente di identificare i casi in cui le lesioni cutanee sono state trattate nell'ambito di un ricovero avvenuto per una diagnosi principale diversa (per esempio: diabete mellito con complicanze vascolari). Nella rilevazione effettuata nel 2001 dalla Regione Emilia Romagna la lesione da pressione era riportata come elemento di co-morbilità nel DRG di dimissione solo nel 11% dei pazienti (Cavicchioli 2001). Le statistiche disponibili secondo DRG permettono dunque di attribuire alle ulcere cutanee esclusivamente gli episodi di ricovero prevalentemente orientati alla cura di questa patologia, che rappresentano solo una minoranza dei casi di ferite croniche trattate in ospedale.

Nella tabella 3 (pag. 10) sono sintetizzati i costi sanitari per le lesioni ulcerative venose derivati da una analisi della letteratura internazionale e riportati nella

Tabella 2.

Spesa italiana per le lesioni cutanee a termini DRG per acuti, anno 1999

DRG	N° pazienti	Spesa totale (euro)
113	6.303	51.173.484
114	2.900	15.408.595
213	880	4.068.887
217	3.970	27.034.882
263	1.872	11.146.515
264	3.700	12.640.159
271	11.411	41.863.572
285	212	1.735.004
287	310	1.709.053
Totale	31.558	166.780.151

revisione del 2003 delle *Linee guida diagnostico terapeutiche delle malattie delle vene e dei linfatici* (Collegio Italiano di Flebologia 2003).

Un'indagine condotta in Italia ha evidenziato come il costo assistenziale annuo sostenuto dal Servizio Sanitario Nazionale per diagnosi, ricovero e terapia dei circa 30.000 pazienti affetti da piede diabetico abbia superato i 330 miliardi di lire (Fedele 1994). Nel Regno Unito le lesioni da piede diabetico sono risultate responsabili di 1,25 milioni di giorni di ricovero all'anno, con una spesa complessiva equivalente a 527

miliardi delle nostre vecchie lire (Laing 1991). Lo studio svedese (Ragnarson-Tennval et al. 1997) sui costi di trattamento del piede diabetico ha messo in evidenza la dipendenza delle spese dalla gravità delle ulcerazioni.

Tali spese infatti, sono risultate mediamente pari (su base annua e riportate ai prezzi del 1990) a circa 8 milioni di lire per le ulcere superficiali, a 27 milioni di lire per le ulcere profonde e a circa 100 milioni di lire nel caso di pazienti con gangrena o che hanno subito amputazione.

Per quanto riguarda le ulcere da decubito, la spesa annua per il trattamento nel Regno Unito è stata stimata pari a 300 milioni di sterline. Negli Stati Uniti, dove circa 1 milione di individui all'anno sviluppa una lesione da pressione, i costi di trattamento sono risultati superiori a 6,5 miliardi di dollari (NPUAP 1989). In questo Paese si calcola che il costo per la cura di tutte le ulcere cutanee, riferito alle spese assistenziali necessarie per ogni singolo paziente, sia compreso

tra 5.000 e 50.000 dollari (IMI 1996). Si parla perciò di una somma che sarebbe circa 2,5 volte superiore a quella necessaria per prevenire la patologia nei pazienti a rischio.

In tutte queste situazioni, è dimostrato come l'evoluzione dell'ulcera infuiscia significativamente sulla prognosi del paziente, condizionando in modo sostanziale non solo la sua possibilità di recupero funzionale e quindi la qualità di vita, ma anche la sua stessa sopravvivenza. Il fenomeno nel suo insieme rappresenta pertanto un problema di salute pubblica con un impatto rilevante in termini di risorse assistenziali assorbite, se si considera che queste lesioni, proprio per la difficoltà di guarigione e l'elevata tendenza a recidivare che le caratterizzano, richiedono cure prolungate e ospedalizzazioni frequenti.

In considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione - l'aumento previsto degli ultrasessantacinquenni è

Tabella 3.

Costi annuali delle ulcere venose dalla letteratura internazionale

Stato	Valuta	Costo
Stati Uniti*	Dollari	> 1 miliardo
Inghilterra*	Sterline	400-600 milioni
Germania*	Euro	204,52 milioni
Svezia*	Euro	32,94 milioni
Francia*	Euro	36.000 (spesa media/ulcera/anno)
Italia**	Euro	125,499 milioni

(*Nicolaides et al. 2000; **AA.VV. 1997)

del 25-30% entro il 2020 - anche il numero delle ferite croniche è destinato ad aumentare (Agren et al. 1999). Le lesioni cutanee croniche sono pertanto destinate a diventare un problema sempre più importante. Uno studio condotto negli Stati Uniti considera questo tipo di lesioni cutanee la causa della perdita di circa 2 milioni di giornate lavorative ogni anno e uno dei fattori determinanti nell'abbandono definitivo del lavoro. Tutto ciò impone, accanto a un'immediata attivazione di risorse e di personale, l'individuazione di strategie di gestione standardizzate che ottimizzino i mezzi terapeutici attualmente disponibili, consentendo di ottenere una riduzione dei tempi di guarigione e di quelli complessivi di ospedalizzazione.

GESTIONE DEL PAZIENTE CON LESIONI CRONICHE

In Italia, la gestione delle lesioni croniche non segue una modalità uniforme su tutto il territorio nazionale. L'approccio al

problema appare al contrario estremamente frammentario, con peculiarità locali a seconda delle diverse realtà sanitarie regionali. È possibile comunque individuare come tendenza generale quella di prediligere il trattamento domiciliare dei pazienti. Nelle realtà sanitarie in cui l'assistenza domiciliare non esiste o non riesce a coprire tutte le esigenze terapeutiche, l'unica alternativa è rappresentata dal ricovero ospedaliero, che comporta costi decisamente più elevati.

Nella maggior parte delle Regioni, lo specialista (chirurgo generale, vascolare o plastico, angiologo, dermatologo, diabetologo, geriatra) è chiamato a intervenire sistematicamente nel formulare la diagnosi e nell'impostare un approccio olistico al paziente. Sono rare, invece, le realtà sanitarie italiane in cui il ruolo del medico di medicina generale (MMG) è centrale nella gestione delle ulcere croniche. Data la funzione chiave svolta dal MMG sul territorio e la conoscenza

globale che egli ha del proprio paziente, è auspicabile che si instauri una collaborazione attiva fra la medicina di base e quella specialistica al fine di integrare le competenze e gli ambiti di intervento nella gestione di questi pazienti.

Quando presente sul territorio, l'unità operativa dell'assistenza domiciliare, oltre al medico curante, coinvolge quasi sempre un infermiere che si occupa direttamente di effettuare il trattamento e di gestire i farmaci e i vari presidi. Per questo è importante che l'infermiere professionale diventi una figura sempre più orientata verso una sorta di specializzazione in "wound care", grazie anche a corsi di perfezionamento teorici e pratici. Gli infermieri spesso sono dipendenti dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL), oppure sono organizzati in cooperative o in associazioni che si dedicano alle cure palliative; in alcune realtà esistono solo infermieri privati. In altri casi l'assistenza è fornita

Tabella 4.

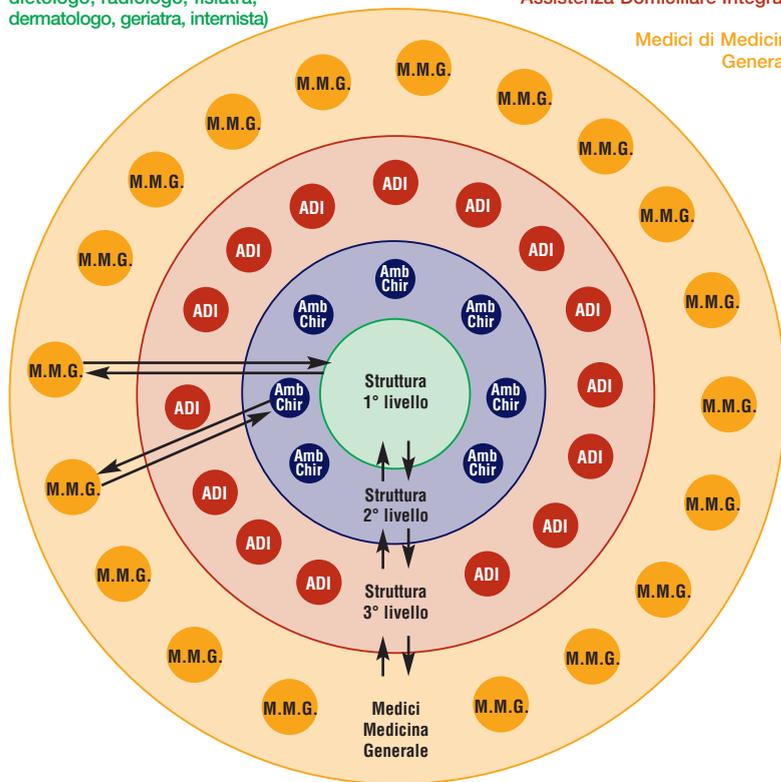
Schema operativo per la gestione delle ulcere croniche sul territorio della Lombardia

Struttura complessa 1° livello:
team multidisciplinare (chirurgo plastico, diabetologo, chirurgo vascolare, chirurgo ortopedico, dietologo, radiologo, fisiatra, dermatologo, geriatra, internista)

Struttura 2° livello:
Ambulatorio medico/chirurgo

Struttura 3° livello:
Assistenza Domiciliare Integrata

Medici di Medicina Generale



da medici e infermieri di varie tipologie di strutture sanitarie come quelle per l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) di tipo geriatrico o le case di riposo. Per quanto riguarda i costi dei trattamenti la situazione non è più omogenea: si passa da quelle ASL che sostengono tutte le spese relative a farmaci e presidi, garantendo anche la completa assistenza infermieristica in ADI, a quelle che rimandano tutte le spese a carico del paziente, fatta eccezione per i casi di invalidità completa che prevedono l'esenzione.

Nella tabella 4 è schematizzata una proposta operativa studiata per la Regione Lombardia, ma applicabile a qualsiasi realtà sanitaria. Essa prevede che la gestione del paziente con ulcera cronica sia affidata a strutture sanitarie diverse e allo stesso tempo complementari, in stretta interazione tra di loro e con la figura del MMG. All'interno di tale rapporto collaborativo, il MMG è coinvolto in un flusso reciproco di

informazioni che permette di ottimizzare il risultato terapeutico a beneficio del paziente.

Nel cerchio più interno si trova una struttura sanitaria ospedaliera di 1° livello in cui opera un team multidisciplinare di specialisti quali il diabetologo, il chirurgo plastico, il chirurgo vascolare, il dermatologo, ecc., in grado di effettuare qualsiasi intervento di tipo chirurgico, da quello più complesso alla semplice medicazione. Il paziente che non necessita più di una struttura protetta di 1° livello può continuare la terapia in un ambulatorio chirurgico ospedaliero, ossia in una struttura di 2° livello organizzata per eseguire medicazioni e piccoli interventi. Il paziente che può essere seguito in regime domiciliare può essere affidato a una ADI designata dalla ASL su richiesta del MMG. Il piano terapeutico della ADI, identificata come struttura di 3° livello, prevede la visita periodica dello specialista e dell'infermiere incaricato di gestire farmaci e presidi.

Guarigione delle **ferite**



FERITE ACUTE E CRONICHE

Il processo di riparazione cutanea è caratterizzato da una complessa cascata di eventi; vi sono coinvolte risposte cellulari e umorali volte a restaurare la continuità del tessuto e a ripristinare una condizione morfologica e funzionale il più possibile vicina a quella originaria. Per quanto riguarda le ferite acute, il processo di guarigione si articola in quattro fasi principali (tabella 5, pag. 15):

- coagulazione
- infiammazione
- proliferazione cellulare e riparazione della matrice
- epitelizzazione e rimodellamento del tessuto cicatriziale

Questi stadi raggruppano una sequenza di eventi che in parte si susseguono e in parte si sovrappongono l'un l'altro mostrando una stretta interdipendenza, per cui è possibile schematizzarli solo per ragioni di semplicità. La durata complessiva del processo di riparazione è

variabile, ma di tutte le fasi quella di rimodellamento è la più lunga, potendo durare anche 2 anni.

Punto chiave del meccanismo riparativo è la tendenza dell'organismo a ricoprire la zona danneggiata attraverso la migrazione dell'epitelio di superficie. In seguito queste cellule, a contatto con il tessuto sottostante, vengono sottoposte a una serie di segnali biologici che, all'interno di un processo di riparazione normale, portano alla ricostituzione di una superficie epiteliale ben differenziata e alla corretta reazione del tessuto mesenchimale sottostante. Di solito, il destino successivo della riparazione cutanea è la cicatrice, caratterizzata da un tipico addensamento del tessuto connettivo in cui le fibre collagene si organizzano in spessi fasci paralleli.

Quando per varie ragioni l'organismo si discosta da questo processo per difetto di riparazione, le ferite esitano in ulcere croniche. A differenza di

quanto si osserva nelle ferite acute, in quelle croniche la sequenza ordinata di eventi riparatori viene sovvertita o "arrestata" a uno stadio intermedio. Per recuperare una corretta riparazione è necessario identificare il motivo della mancata progressione e prendere i provvedimenti adeguati a correggere l'ambiente nel quale la guarigione deve avere luogo.

Ciò che accade nelle ulcere croniche è la mancanza di un'adeguata riepitelizzazione che comporta in genere un prolungamento dello stato infiammatorio (Hasan et al. 1997; Agren et al. 1999; Cook et al. 2000). Quando le cellule dell'epidermide non riescono a migrare attraverso il tessuto della ferita, si assiste a una iperproliferazione ai margini della stessa che interferisce ulteriormente con la normale migrazione cellulare attraverso il letto della ferita.

La comprensione dei processi cellulari che sottintendono alla

guarigione fornisce informazioni preziose sulle ferite che non guariscono. Invece di tentare di applicare un provvedimento dopo l'altro, i principi della Wound Bed Preparation consentono di scegliere razionalmente gli interventi capaci di correggere le alterazioni cellulari sottostanti.

Coagulazione

Durante la prima fase, il danno lesivo a carico dei vasi determina la fuoriuscita del sangue e quindi la formazione del coagulo. Lo spazio compreso tra i margini della ferita viene così a essere occupato da una ricca rete di fibrina, plasma, leucociti e altri elementi cellulari ematici. Le piastrine attivate durante il processo di emostasi danno inizio alla guarigione della ferita rilasciando diversi mediatori solubili, tra i quali fattori di crescita e di migrazione cellulare (tabella 6, pag 16). Questi diffondono rapidamente dalla ferita attirando nell'area della lesione diverse cellule infiammatorie. All'interno della ferita i fattori di crescita stimolano

Tabella 5.

Le fasi della riparazione tissutale

Tipo di evento	Cellule coinvolte
Processo di coagulazione	Piastrine
Processo infiammatorio	Piastrine Macrofagi Neutrofilo
Processo di migrazione e proliferazione	Macrofagi Linfociti Fibroblasti Cellule epiteliali Cellule endoteliali
Processo di rimodellamento	Fibroblasti

(modificata da Falanga V)

Tabella 6.

Elementi del processo di riparazione delle ferite

Elementi cellulari e non	Attività
Piastrine	Rilascio di fattori di crescita e di migrazione cellulare
Cellule infiammatorie e fattori proinfiammatori:	
- complemento - neutrofilii - macrofagi	Distruzione dei batteri, rilascio delle proteasi, attrazione delle cellule della ferita
Cellule della ferita:	
- cellule epiteliali	Ricostituzione dello strato epidermico, produzione delle proteine della matrice extracellulare, controllo della sintesi dei fattori di crescita
- fibroblasti	Sintesi dei fattori di crescita, del collagene e dell'elastina e secrezione della lisilossidasi, con produzione della matrice extracellulare
- cellule dell'endotelio vascolare	Produzione della matrice extracellulare, controllo della sintesi dei fattori di crescita, neoangiogenesi
Proteine della matrice extracellulare	Formazione di una matrice temporanea sopra la ferita
Metalloproteasi di matrice (MPM):	
- collagenasi - gelatinasi	Disgregazione della matrice extracellulare danneggiata attraverso la distruzione di collagene, gelatine, fibronectina, laminina, ecc.
Citochine	Regolazione dell'infiammazione
Cheratinociti	Rilascio di vari fattori di crescita, in particolare il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il fattore di crescita epiteliale (EGF)
Fibrina	Componenti della matrice della ferita nelle fasi iniziali
Fibronectina	
Collagene	Formazione del tessuto cicatriziale
Elastina	
Lisilossidasi	Formazione del reticolo di collagene
Trombospondina	Molecola della matrice extracellulare, formazione della matrice provvisoria
Integrina	Proteina della matrice
Fattori di crescita:	
- fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) - interleuchina-1 β - fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF) - fattore di crescita trasformante (TGF α e β) - fattore di crescita insulino-simile (IGF-1)	Induzione della proliferazione e regolazione dell'attività delle cellule della ferita come le cellule epiteliali, i fibroblasti, le cellule dell'endotelio vascolare, stimolazione della deposizione della matrice extracellulare. I singoli fattori di crescita incrementano la sintesi del collagene, attivano le cellule endoteliali, incrementano la proliferazione e la migrazione dei cheratinociti, dei fibroblasti e delle cellule endoteliali.
Inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP)	Inibizione delle attività delle MPM

la proliferazione di vari tipi di cellule (cellule epiteliali, fibroblasti, cheratinociti e cellule dell'endotelio vascolare) e ne regolano le funzioni, come la produzione delle proteine della matrice extracellulare che forniscono la matrice per il nuovo tessuto di granulazione.

Infiammazione

La coagulazione del sangue e il processo di degranolazione delle piastrine danno il via alla fase dell'infiammazione. Durante questa fase si verifica una notevole vasodilatazione, aumenta la permeabilità capillare, si attiva il complemento e si compie la migrazione di granulociti neutrofilii e macrofagi verso la sede della ferita. I neutrofilii e i macrofagi svolgono un'azione di protezione dalla contaminazione batterica e di detersione del sito di lesione mediante digestione dei detriti tissutali danneggiati. Essi infatti sono in grado di fagocitare e distruggere i microrganismi patogeni e di rilasciare proteasi che degradano i componenti

danneggiati della matrice extracellulare.

Tra le sostanze liberate dai macrofagi ci sono le citochine, importanti messaggeri attraverso i quali le cellule infiammatorie comunicano tra loro esercitando segnali di stimolo e di inibizione che consentono il controllo della risposta infiammatoria. Nel passaggio alla fase successiva o di proliferazione, i macrofagi svolgono dunque un ruolo fondamentale rilasciando fattori di crescita e fattori chemiotattici che richiamano nella ferita fibroblasti, cellule epiteliali e cellule dell'endotelio vascolare per formare, a circa 5 giorni dalla lesione, il tessuto di granulazione.

Proliferazione cellulare e riparazione della matrice

Al decrescere del numero di cellule infiammatorie nella ferita, i fibroblasti, le cellule endoteliali e i cheratinociti dell'epidermide assumono il controllo della sintesi dei fattori di crescita, che continuano a promuovere la migrazione e la proliferazione cellulare. Per soddisfare le elevate

esigenze metaboliche della proliferazione cellulare e della sintesi di nuova matrice extracellulare, si osserva un marcato aumento della vascolarizzazione dell'area della lesione. Grazie alle cellule endoteliali si realizza la neoformazione di capillari mentre i fibroblasti, cellule fondamentali del tessuto connettivo, si occupano di sintetizzare i componenti della matrice extracellulare. Questo tessuto, formato da una densa popolazione cellulare di macrofagi e fibroblasti immersi in una matrice di tessuto fibroso lasso riccamente vascolarizzato, costituisce il tessuto di granulazione.

La perdita di tessuto dovuta alla lesione viene inizialmente riempita da una matrice provvisoria costituita prevalentemente da fibrina e fibronectina. Via via che i fibroblasti vengono attirati nella matrice sintetizzano nuovo collagene, elastina e altre molecole che formano la cicatrice iniziale e secernono la lisilossidasi, la quale



crea un reticolo nel collagene della matrice extracellulare. Tuttavia, prima che i componenti della matrice di nuova sintesi possano integrarsi adeguatamente con la matrice dermica esistente, è necessario che vengano rimosse tutte le proteine danneggiate. Tale compito viene svolto dalle proteasi liberate da fibroblasti e cellule endoteliali, comprese le collagenasi e le gelatinasi, che fanno parte della superfamiglia delle metalloproteasi di matrice (MPM). Per azione di queste sostanze enzimatiche inizia il rimodellamento della matrice provvisoria e la modificazione del tessuto di granulazione fino a ricostituire una matrice connettivale in cui il rapporto tra collagene di tipo I e di tipo III è riportato a valori più vicini alla norma.

Da ultimo si realizza l'epitelizzazione della lesione, ossia la proliferazione e lo scivolamento delle cellule epiteliali dai margini liberi della ferita verso il centro. Le cellule epiteliali migrano sul tessuto di

granulazione e vanno a ricostituire lo strato epidermico, portando a termine la riorganizzazione tessutale per quanto riguarda il numero di strati e la loro differenziazione. Solitamente la proliferazione e la riparazione durano diverse settimane, finché il completamento della barriera epiteliale induce un arresto dei fenomeni reattivi sia infiammatori che proliferativi, mentre l'angiogenesi ritorna a valori normali con rimozione dei vasi in eccesso.

Rimodellamento del tessuto cicatriziale

Lo stadio finale della riparazione di una ferita consiste nella formazione della cicatrice, che inizia simultaneamente alla formazione del tessuto di granulazione e si completa con il suo rimodellamento. Durante la fase di sintesi delle molecole della nuova matrice extracellulare, che prosegue per diverse settimane dopo l'iniziale chiusura della ferita, la cicatrice è spesso visibilmente rossa e rilevata. Nell'arco di diversi mesi

l'aspetto della ferita di solito migliora: passa dal rosso violaceo al rosa biancastro, diviene più morbida ed elastica e si appiattisce. Scompaiono inoltre sintomi quali il prurito e il bruciore che spesso accompagnano le fasi iniziali del rimodellamento cicatriziale.

A livello cellulare questo processo è caratterizzato dall'azione delle collagenasi, che intervengono nel delicato equilibrio tra la sintesi e la degradazione di fibre collagene e matrice extracellulare. Una parte della popolazione di fibroblasti si modifica in miofibroblasti, acquistando motilità e capacità contrattile e determinando la contrazione e la conseguente riduzione dell'estensione della ferita. Nella fase finale del rimodellamento la resistenza alla trazione raggiunge il suo massimo con la formazione di tessuto cicatriziale relativamente elastico, costituito da tessuto connettivo fibroso denso. La frazione solubile del collagene si riduce, mentre aumenta quella insolubile nonché

il numero e lo spessore delle fibre collagene, che passano da una distribuzione fibrillare disordinata a uno stato di aggregazione in grandi fasci sempre più compatti e organizzati.

AMBIENTE DELLE FERITE CRONICHE

Le ferite croniche sono caratterizzate da un difetto di rimodellamento della matrice extracellulare e da un arresto della fase di ripitelizzazione che comportano un prolungamento dello stadio infiammatorio. Nelle ferite acute le citochine infiammatorie raggiungono la concentrazione massima nel giro di qualche giorno e poi, se la ferita non è infetta, tornano a livelli molto bassi. Nelle ferite che non guariscono i livelli permangono elevati, mantenendo così l'ambiente infiammatorio. Il perdurare dell'infiammazione impedisce il passaggio alla fase proliferativa della guarigione.

Nelle normali risposte di riparazione tissutale giocano un ruolo importante numerose

proteasi, tra cui le metalloproteasi che regolano la migrazione cellulare e il rimaneggiamento della matrice extracellulare. La loro azione è in parte modulata dall'intervento degli inibitori tissutali delle metalloproteasi e l'equilibrio tra l'azione di questi e quella delle metalloproteasi appare cruciale nel determinare il buon esito della guarigione. Nel letto delle ferite croniche, probabilmente a causa dell'effetto proinfiammatorio del tessuto necrotico e di una pesante carica batterica, si osservano profonde modificazioni a livello cellulare e biochimico, tra cui un aumento dei livelli delle proteasi che degradano la matrice extracellulare appena formata. Ne risulta una compromissione della migrazione cellulare e della deposizione di tessuto connettivo.

Si ritiene che le ulcere venose si "arrestino" alla fase infiammatoria e che quelle diabetiche non vadano oltre la fase proliferativa (Falanga 2000). Nelle ferite acute la secrezione delle molecole della

matrice extracellulare (come la fibronectina e la trombospodina) ha un andamento ben definito. Nelle ferite croniche sembra esserci una iperproduzione di molecole della matrice come conseguenza di una sottostante disfunzione e di un'alterata regolazione cellulare (Falanga 1994). Il fibrinogeno e la fibrina sono ben presenti nelle ferite croniche e si ritiene che queste e altre macromolecole si leghino ai fattori di crescita e ad altre molecole che hanno un ruolo nel favorire la riparazione della ferita (Falanga 2000). Così i fattori di crescita, seppur presenti nella ferita in grande quantità, possono venire intrappolati e quindi non essere disponibili per il processo di riparazione.

Questa teoria è sostenuta da diversi studi. I fibroblasti prelevati dalle ulcere croniche mostrano una risposta ridotta a diversi fattori di crescita e sembrano essere in uno stato di senescenza (Mendez et al. 1998; Van de Berg et al. 1998). Uno studio del 1997 (Stanley et al. 1997) ha



dimostrato che i fibroblasti del derma prelevati dai margini di ulcere venose croniche degli arti inferiori crescevano più lentamente rispetto ai fibroblasti prelevati dalla cute sana dello stesso paziente. Avevano un aspetto senescente, ossia sembravano aver perso le capacità proliferative e risultavano meno responsivi ai fattori di crescita. I fibroblasti del derma producono importanti proteine della matrice quali la fibronectina, le integrine e il collagene con cui formano una lamina basale sulla quale migrano i cheratinociti. Una scarsa responsività di queste cellule può dunque ritardare notevolmente la ripitelizzazione della ferita.

ESSUDATO DELLE FERITE CRONICHE

Vari studi hanno analizzato l'essudato delle ferite croniche al fine di comprendere i meccanismi che provocano l'arresto della guarigione. Molti altri sono in corso per valutare se alcuni componenti possano rappresentare marker di facile

misurazione in grado di guidare le decisioni cliniche e monitorare la risposta al trattamento. Parecchi dati dimostrano che l'essudato, rispecchiando la produzione da parte del tessuto per la maggior parte dei suoi componenti, è sufficientemente attendibile nel fornire informazioni sulla composizione dell'ambiente della ferita.

L'esame dell'essudato ha rivelato che il letto delle ferite croniche è esposto a un ambiente ipossico e proteolitico che degrada i componenti della matrice extracellulare e in cui vi è un'espressione di mediatori chimici dell'infiammazione maggiore che nelle ferite acute. Per esempio le ulcere venose delle gambe devono essere considerate una condizione di infiammazione cronica, come dimostra il fatto che l'essudato da queste prelevato contiene un'elevata concentrazione di interleuchine, proteasi e radicali liberi dell'ossigeno se comparato con quello delle ferite acute. Lo stress ossidativo, in particolare,

potrebbe essere implicato nella patogenesi delle ulcere croniche, rendendosi responsabile del danno di molti costituenti biochimici che intervengono nel normale processo di guarigione.

Spesso le ferite croniche hanno un pesante carico necrotico - costituito dal tessuto necrotico e dall'essudato - che compromette la guarigione. In queste ferite può essere necessario effettuare un periodico debridement (letteralmente "sbrigliamento", cioè detersione del letto della ferita da tessuto necrotico e materiale estraneo) a mano a mano che il carico necrotico tende ad accumularsi. Infatti la rimozione del tessuto devitalizzato costituisce il metodo migliore per ridurre la contaminazione batterica. L'essudato delle ferite croniche inoltre è diverso, da un punto di vista biochimico, da quello delle ferite acute: rallenta o addirittura blocca la proliferazione di cellule come i cheratinociti, i fibroblasti e le cellule endoteliali che sono

essenziali per il processo di guarigione della ferita. Diversamente da quanto succede per le ferite acute, l'essudato delle ferite croniche (tabella 7):

- inibisce la proliferazione dei fibroblasti (Bucalo et al. 1993)
- impedisce l'adesione cellulare e la migrazione delle cellule epiteliali attraverso il letto della ferita
- mantiene la risposta infiammatoria attraverso livelli elevati di citochine proinfiammatorie
- contiene macromolecole che, inibendo i fattori di crescita, bloccano la proliferazione cellulare
- contiene livelli elevati di metalloproteasi di matrice o MPM che distruggono o alterano la matrice neoformata

Dal momento che l'essudato delle ulcere croniche può ridurre le possibilità di guarigione, risulta chiara la necessità di intervenire sul letto della ferita per ripristinare l'ambiente adatto affinché la guarigione possa realizzarsi.

Tabella 7.

Essudato delle ferite croniche e suoi effetti sulla guarigione

Componenti	Funzione	Ambiente della ferita cronica	Possibile causa
Fibroblasti del derma	Produzione delle proteine della matrice per formare la lamina basale che permette la migrazione dei cheratinociti	Crescita rallentata, incapacità proliferativa, non responsività ai fattori di crescita	L'essudato della ferita cronica può inibire la proliferazione
Vitronectina, fibronectina	Cooperazione all'adesione cellulare sulla lamina basale	Notevole degrado	L'essudato della ferita è probabilmente responsabile della degradazione
Citochine infiammatorie	Partecipazione alla risposta infiammatoria; nelle ferite acute raggiungimento di un picco e quindi caduta della concentrazione	Livelli persistentemente elevati	Stimolo proinfiammatorio da parte dell'essudato della ferita
Citochine che promuovono la crescita	Induzione della proliferazione cellulare	Quantità ridotte rispetto alle ferite acute	Effetto inibitorio sulla crescita da parte dell'essudato della ferita cronica
Proteasi	Degradazione del materiale della matrice	Rilevante disfacimento o decomposizione del materiale necessario alla chiusura della ferita	Maggiore concentrazione nell'essudato delle ferite croniche rispetto alle ferite acute



Principi **TIME**
della **Wound Bed**
Preparation



La Wound Bed Preparation riunisce i principi di una gestione globale delle ferite e permette di accelerare il processo di guarigione spontanea o di facilitare l'efficacia di altre misure terapeutiche. Costituisce un approccio olistico a quelle pratiche che consentono di valutare e rimuovere tutte le barriere alla guarigione, in modo tale che la riparazione della ferita possa progredire normalmente.

Ciò che si è appreso sui meccanismi di guarigione delle lesioni acute è stato estrapolato per sviluppare una strategia terapeutica applicabile alle ferite croniche, intese come espressione di un'aberrazione del normale processo di riparazione tissutale. In una ferita che non riesce a guarire dopo 6 settimane, una complessa miscela di fattori locali e dell'ospite deve essere valutata per comprendere meglio la natura della mancata guarigione, in modo da individuare e conseguentemente correggere le condizioni che bloccano la riparazione dei

tessuti. In questi casi è necessario intervenire sull'ambiente molecolare e cellulare e trasformarlo in quello di una ferita acuta in via di guarigione, così che la riparazione tissutale possa procedere attraverso la successione fisiologica delle fasi descritte in precedenza.

La Wound Bed Preparation è un modo di concentrarsi sistematicamente su tutti i momenti patogenetici fondamentali di una ferita che non guarisce per identificare la possibile causa del problema. Incorpora tutte le tecniche standard di gestione delle ferite, compresi il debridement, la correzione dello squilibrio batterico e la gestione dell'essudato. Il risultato è che queste tecniche vengono impiegate in modo più coordinato, per garantire la formazione di un tessuto di granulazione di buona qualità che porti alla completa chiusura della ferita in modo naturale o attraverso l'applicazione di

prodotti cutanei o procedure di innesto.

La gestione locale di una ferita che non guarisce comporta:

- una fase di debridement
- la gestione dell'essudato
- il controllo dello squilibrio batterico

La tabella 8 illustra in modo semplice la correlazione tra le osservazioni cliniche, le sottostanti alterazioni cellulari e gli effetti degli interventi clinici a livello cellulare. Un sistema utile per ricordare il processo della Wound Bed Preparation è quello di utilizzare l'acronimo indicato nella tabella, basato sulle caratteristiche visibili delle ferite che non guariscono:

- T** per tessuto, che è necrotico o devitalizzato
I per infezione o infiammazione
M per macerazione o secchezza, cioè lo squilibrio dei fluidi che deve essere corretto
E per epidermide che non avanza sul letto della ferita

Tabella 8.

Osservazioni cliniche sulla Wound Bed Preparation nelle ferite che non guariscono: cause sottostanti e opzioni gestionali

Osservazioni cliniche	Presunta patofisiologia	WBP - Interventi clinici	WBP - Effetti degli interventi clinici	Risultati clinici
Tessuto necrotico o devitalizzato	Difetto della matrice e residui cellulari sono di ostacolo alla guarigione	Debridement (occasionale o di mantenimento) • chirurgico, enzimatico, autolitico, meccanico o biologico	Fondo della lesione deterso e ripristinata funzionalità delle proteine della matrice extracellulare	Fondo della lesione vitale
Infezione o infiammazione	<i>Elevata carica batterica o infiammazione prolungata</i> ↑ citochine proinfiammatorie ↑ attività proteasica ↓ attività dei fattori di crescita	<i>Rimozione dei foci infetti: terapia locale/sistemica</i> • antimicrobici • antinfiammatori • inibitori della proteasi	<i>Riduzione della carica batterica o controllo dell'infiammazione</i> ↓ citochine proinfiammatorie ↓ attività proteasica ↑ attività dei fattori di crescita	Controllo dell'infezione e dell'infiammazione
Macerazione o secchezza - squilibrio dei fluidi	Secchezza: lenta migrazione delle cellule epiteliali Essudato in eccesso: macerazione dei margini della ferita	Applicazione di medicazioni avanzate per favorire il giusto grado di umidità Bendaggio compressivo, pressione negativa o altri metodi per rimuovere l'eccesso di essudato	Ripristinata migrazione delle cellule epiteliali; secchezza evitata Riduzione dell'edema, controllo dell'eccesso di essudato; macerazione evitata	Bilancio dei fluidi (essudato)
Epidermide - margini non proliferativi o sottominati	Cheratinociti non migranti Cellule non responsive e anomalità nell'attività delle proteasi	Riaccertare le cause o considerare terapie correttive • debridement • innesti cutanei • terapie di supporto	Migrazione dei cheratinociti e presenza di cellule responsive Ripristino di un appropriato profilo delle proteasi	Margini epiteliali in attiva proliferazione

(p.g.c. dell'International Advisory Board on Wound Bed Preparation)

Figura 1.

Escara secca, slough, tessuto necrotico

Lesione iatrogena (da stravas) in paziente tossico-dipendente



La tabella 8 è stata ideata per aiutare l'operatore che si occupa della gestione di una lesione a effettuare una interpretazione sistematica delle sue caratteristiche visibili e a decidere l'intervento più appropriato. La prima colonna elenca i segni clinici di una ferita che non guarisce: dal momento che i fattori di crescita, le cellule e i fibroblasti senescenti non sono visibili a occhio nudo, lo specialista ha bisogno di segni chiari e visibili da poter valutare al letto del malato.

T per tessuto: come comportarsi con il tessuto devitalizzato

La T di tessuto ci ricorda che la rimozione del tessuto necrotico è un elemento chiave della Wound Bed Preparation per 2 fondamentali motivi:

- promuove la riparazione della perdita di sostanza
- contrasta la proliferazione batterica che rallenta o impedisce la guarigione della ferita

Per favorire la crescita di tessuto sano è essenziale che il letto della ferita sia ben vascolarizzato. Spesso questo significa trattare il letto della lesione e prendere in considerazione l'insieme dei fattori che hanno compromesso l'apporto ematico alla ferita. La rimozione del tessuto necrotico favorisce la neoangiogenesi con meccanismi ancor oggi non del tutto noti. È stato d'altra parte dimostrato che sostanze utilizzate per il debridement enzimatico possono contribuire a stimolare l'angiogenesi. Oltre a ciò, il tessuto non vitale fornisce un ottimo substrato per la crescita batterica aumentando il rischio di infezione, prolunga la fase infiammatoria ritardando la progressione alla fase proliferativa, costituisce una barriera meccanica alla contrazione e impedisce la riepitelizzazione (Baharestani 1999). Può anche mascherare raccolte di essudato sottostanti o ascessi e rendere difficile la valutazione della profondità della ferita.

Tessuto

- Segni o sintomi clinici: tessuto devitalizzato
- Problema sottostante: impedisce l'attività dei fattori di crescita; blocca la migrazione cellulare; fornisce un focolaio per promuovere o mantenere l'infezione e l'infiammazione
- Intervento: debridement, se necessario ripetuto

Se è evidente che la ferita contiene del tessuto necrotico o devitalizzato è necessario prendere in considerazione un metodo per rimuoverlo. Questo procedimento viene di solito definito debridement ed è largamente utilizzato per ottenere una superficie granuleggiante che guarirà più facilmente. È più frequente che le ferite croniche necessitino di un debridement di mantenimento, piuttosto che di un singolo intervento. Nelle ferite croniche, infatti, le alterazioni patologiche sottostanti provocano un continuo accumulo di tessuto devitalizzato con maggiore o minore presenza di fibrina e può essere necessario il debridement di mantenimento per ridurre il carico necrotico e ottenere un tessuto di granulazione sano. Riducendo la contaminazione della ferita, il debridement contribuisce anche a diminuire la distruzione del tessuto associata alla reazione flogistica per il persistente stimolo batterico, preservando la lesione da un ulteriore deterioramento conseguente a nuova perdita di sostanza.

La detersione del letto della lesione dal tessuto non vitale è dunque un passo essenziale per il successo del trattamento. Sebbene si verifichi anche naturalmente, un debridement coadiuvato dall'esterno accelera il processo riparativo. Negli stadi iniziali della guarigione delle ferite si realizza spontaneamente un debridement autolitico, attraverso l'azione di enzimi endogeni quali elastasi, collagenasi, mieloperossidasi, idrolasi acide e lisosomiali. Contemporaneamente, le cellule della ferita rilasciano sostanze inibitorie che circoscrivono l'attività di debridement al letto della ferita, riducendo al minimo il danno del tessuto intatto che si trova ai margini. Spesso un debridement effettuato con mezzi chirurgici, enzimatici, autolitici o meccanici è tutto quello che serve per promuovere il primo passo del processo di guarigione.

Esistono 5 metodi diversi, ognuno dei quali presenta vantaggi e limiti. Va considerato

che, data la fragilità del tessuto neoformato, i metodi più efficaci nel rimuovere i detriti possono essere, al tempo stesso, i più lesivi. La decisione di utilizzare un particolare metodo dipende da vari fattori (tabella 10, pag 30) e inoltre metodi diversi possono essere associati. La prima distinzione va fatta in base alla selettività del metodo, cioè alla sua capacità di condurre il debridement in maniera mirata verso un bersaglio specifico. Sono considerati selettivi quei metodi che rimuovono esclusivamente il tessuto necrotico, come quelli autolitico ed enzimatico. Non sono selettivi i metodi la cui azione coinvolge anche parte del tessuto vitale, come si verifica per il tipo chirurgico e per quello meccanico e fisico (con garza bagnata o getto d'acqua ad alta pressione).

La tabella 9 (pag. 28) è derivata da un'analisi estesa della letteratura. Per un approfondimento di questi temi si rimanda a Schultz et al. 2003.

Tabella 9.

Metodi di debridement

Debridement chirurgico

Asportazione di tessuto devitalizzato e detriti per mezzo di strumenti chirurgici taglienti come bisturi o curette (figura 2)

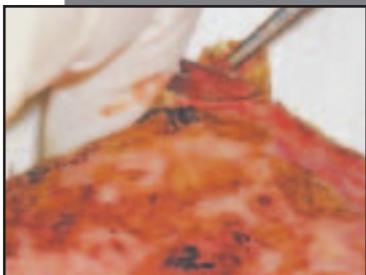


Figura 2.

Debridement chirurgico

Rimozione di tessuto necrotico in paziente ustionato

- è il metodo più rapido ed efficace per rimuovere il tessuto necrotico e i detriti tossici
- riduce la carica batterica
- rimuove le cellule vecchie e senescenti
- stimola la perfusione locale
- produce una ferita acuta all'interno di una ferita cronica
- è l'opzione di scelta nelle ferite estese, con infezione diffusa, quando devono essere rimossi frammenti ossei o tessuto infetto
- si effettua anche in corso di setticemia a patto che il paziente sia sotto copertura antibiotica
- può essere doloroso
- può essere eseguito al letto del malato o in sala operatoria e in anestesia a seconda dell'estensione della necrosi
- può provocare sanguinamento (ma questo stimola il rilascio dei fattori di crescita dalle piastrine)
- non è selettivo, potendo approfondire la lesione con aumento della perdita di sostanza
- può danneggiare tendini e nervi
- può provocare transitoria batteriemia
- deve essere eseguito esclusivamente da un medico esperto nella procedura
- deve essere praticato preferibilmente in regime di ricovero (il trattamento domiciliare è una controindicazione relativa)
- non è adatto alle ulcere con vascolarizzazione insufficiente
- può risultare costoso soprattutto se richiede l'utilizzo di una camera operatoria
- va eseguito con cautela nei pazienti immunocompromessi
- il trattamento anticoagulante costituisce una controindicazione relativa
- è un approccio troppo aggressivo come trattamento delle piaghe nei malati terminali

Debridement enzimatico

Detersione del tessuto necrotico mediante applicazione topica di sostanze eubiotiche (sostanze chimiche prodotte da organismi viventi): gli enzimi proteolitici (figura 3)



Figura 3.

Debridement enzimatico

Vasta lesione ulcerativa dell'arto inferiore con esposizione di fascia

- gli enzimi esogeni lavorano sinergicamente a quelli endogeni accelerando il processo di guarigione
- è un processo altamente selettivo: viene attaccato solo il tessuto necrotico senza danno per il tessuto sano
- facilita la formazione di tessuto di granulazione ben vascolarizzato
- riduce il volume e l'estensione della ferita
- accelera la riepitelizzazione dei margini
- contrasta la contaminazione batterica
- predispose le condizioni per l'attecchimento di innesti o lembi
- l'enzima più frequentemente usato è la collagenasi batterica del *Clostridium histolyticum*, mentre fibrinolisinasi, desossiribonucleasi e streptochinasi hanno una minor evidenza clinica
- è un metodo indolore e incruento
- combina caratteristiche di efficacia e semplicità
- è facilmente utilizzabile sia in ambiente ospedaliero che nel paziente in trattamento domiciliare
- può essere associato ad altri metodi di debridement come quello chirurgico o meccanico
- possono verificarsi fenomeni allergici

Debridement autolitico

Rimozione naturale dei detriti tissutali per azione di enzimi endogeni alla lesione stessa

- è un processo altamente selettivo: viene attaccato solo il tessuto necrotico senza danno per il tessuto sano
- coinvolge macrofagi ed enzimi proteolitici endogeni
- gli enzimi portano a liquefazione il tessuto necrotico
- il punto chiave di questa tecnica è mantenere la ferita umida per mezzo di bendaggi occlusivi o semioclusivi a elevata concentrazione di acqua (idrogel, idrocolloidi, idrofibre, film trasparenti)
- le medicazioni umide incrementano il debridement autolitico contribuendo a creare un ambiente ottimale per l'azione dei fagociti
- il microambiente che si realizza nell'interfaccia tra la medicazione umida e il fondo della lesione promuove la dissoluzione dell'escara e la formazione del tessuto di granulazione
- l'escara secca dovrebbe essere incisa con un bisturi per facilitare il processo autolitico promosso dalle medicazioni umide
- bisogna porre attenzione alla macerazione perilesionale
- è un metodo adatto a lesioni con essudato da scarso a moderato
- è virtualmente indolore per il paziente
- in pazienti che non tollerano altre forme di debridement può essere la scelta appropriata a patto che vi sia una bassa possibilità di infezione
- è controindicato se l'ulcera è infetta
- va monitorato attentamente per rischio di infezione (il bendaggio occlusivo potrebbe favorire la crescita di germi anaerobi)
- è più lento rispetto a tutti gli altri metodi

Debridement meccanico e fisico

Rimozione dei detriti dal letto della ferita con mezzi fisici come garze bagnate (medicazioni wet-to-dry), irrigazione della ferita, tecniche whirlpool, laser, ultrasuoni

- le medicazioni wet-to-dry favoriscono la separazione meccanica del tessuto devitalizzato dal letto della ferita al momento della rimozione della garza, ma non sono indicate per l'escara
- l'irrigazione della ferita può essere eseguita con flussi a bassa, media e alta pressione (con o senza recupero del liquido) che liberano e rimuovono i detriti superficiali, i batteri, il tessuto necrotico e l'essudato della ferita
- l'irrigazione della ferita a pressione elevata potrebbe spingere ulteriormente i batteri all'interno dei tessuti molli
- la rimozione del bendaggio wet-to-dry può arrecare disagio al paziente ed è dolorosa
- la wet-to dry non è un metodo selettivo: può danneggiare il tessuto e i capillari di neoformazione
- la wet-to-dry è un metodo adatto alle ferite necrotiche in fase infiammatoria ma non alle ferite in fase di granulazione con cellule endoteliali ed epiteliali fragili

Trattamento biologico (terapia larvale)

- le larve sterili della mosca *Lucilia sericata* producono potenti enzimi che decompongono il tessuto non vitale senza danneggiare il tessuto di granulazione sano
- gli enzimi sembrano in grado di combattere l'infezione, compreso lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)
- a volte è necessario ammorbidire preventivamente le escare secche
- il contenuto umido della ferita deve essere tenuto sotto controllo per lo sviluppo di infezione
- le larve possono "annegare" in un essudato eccessivo ma hanno bisogno di un po' di umidità

Tabella 10.

Selezione del metodo di debridement

	Chirurgico	Enzimatico	Autolitico	Meccanico
Rapidità	++++	+++	+	++
Selettività tissutale	+++	++++	++	+
Ferita dolente	+	+++	++++	++
Essudato	++++	+	++	+++
Infezione	++++	++	+	+++
Costo	+	+++	++++	++

+ = metodo meno adeguato;
++++ = metodo più adeguato
(modificata da Sibbald et al. 2000)

Caso clinico

La collagenasi

Fra i metodi enzimatici, la collagenasi è quello più frequentemente utilizzato. Essa si è ampiamente dimostrata il prodotto che meglio concentra caratteristiche di efficacia clinica, tollerabilità e facilità di somministrazione. Numerosi studi clinici ne hanno evidenziato sia l'efficacia nella detersione e riparazione tissutale, sia il buon profilo in termini di tollerabilità locale e generale. Inoltre non è da trascurare l'effetto di potenziamento che la collagenasi esogena detiene sull'attività di quella endogena riscontrata nell'ambito della ferita, effetto che porta a una proficua accelerazione dei processi di detersione e di guarigione.

La collagenasi è l'unico enzima proteolitico in grado di attaccare, oltre al collagene denaturato che forma l'escara necrotica, anche quello nativo, che tiene ancorata l'escara al fondo della lesione. È grazie a questo effetto che la collagenasi risulta in grado di realizzare una detersione rapida e

completa dell'ulcera. Inoltre è stato esaurientemente confermato che se si utilizza la collagenasi si ottiene un effetto altamente selettivo per il tessuto non vitale con risparmio di quello sano. Perciò non si osserva inibizione della epitelizzazione e la cute perilesionale non mostra segni di macerazione.

La collagenasi interviene favorevolmente anche nelle fasi di granulazione, rimodellamento tissutale e ripitelizzazione. I peptidi liberati dalla degradazione del collagene promuovono infatti la chemiotassi e l'attivazione di macrofagi, fibroblasti e cheratinociti a livello della lesione. La collagenasi trova dunque ampia indicazione in tutti i tipi di ferite, ma risulta particolarmente utile per la rimozione delle escare di ferite estese e ampiamente necrotiche in cui siano controindicate le tecniche chirurgiche. Inoltre la facilità di applicazione la rende adatta al trattamento ambulatoriale e domiciliare del paziente.

Foto A

Ulcera traumatica sulla superficie laterale della gamba destra in paziente 58enne di sesso maschile, portatore di insufficienza venosa.

Segni e sintomi: si evidenzia tessuto devitalizzato in parte necrotico; la lesione si presenta a margini irregolari e con eritema; il paziente lamenta intenso dolore.



Foto B

Aspetto della lesione dopo 3 settimane di trattamento.

Intervento: medicazione a base di argento nanocristallino con cambio settimanale.
Risultato: presenza di abbondante tessuto di granulazione, scomparsa dell'eritema perilesionale, riduzione del dolore.



Foto C

Guarigione completa dopo 6 settimane di trattamento.



Figura 4.

Ferita infetta

Lesione successiva a processo infettivo in paziente diabetica



! per infezione: la risoluzione dell'infezione

La I di infiammazione o infezione ci ricorda che una ferita, a causa della perdita della continuità cutanea e della presenza di tessuto necrotico, è in ogni caso un terreno ideale per la moltiplicazione dei germi. L'infezione è il principale nemico di una ferita, in quanto ne ritarda la guarigione favorendone la cronicizzazione. A causa della notevole invasività di alcune specie batteriche infettanti, la componente microbica può contribuire all'aggravamento delle

lesioni e anche delle condizioni del paziente. Talvolta invece i segni e i sintomi di infezione sono subclinici, come avviene quando siamo in presenza di un biofilm.

Per biofilm (figura 5, pag. 35) si intende quel sottile strato di materiale glicoproteico (glicocalice) che viene elaborato dai batteri in attiva replicazione e che appare aderente al letto della lesione. La presenza di biofilm può confondere la diagnosi, dal momento che la superficie lucida può essere scambiata per tessuto epiteliale sano neoformato. L'esistenza di biofilm nel contesto

di una ferita infetta contribuisce a ritardarne la guarigione. In presenza di biofilm, infatti, si creano le condizioni affinché i singoli microrganismi interagiscano scambiandosi reciprocamente nutrienti e metaboliti e costituendo vere e proprie comunità batteriche organizzate. I biofilm rappresentano perciò focolai protetti di infezione e di resistenza batterica all'interno della ferita, offrendo protezione ai batteri dall'azione degli agenti antimicrobici (antibiotici e antisettici).

Quando una ferita è infetta contiene microrganismi in replicazione che danneggiano l'ospite. In una ferita acuta l'infezione è fronteggiata da una rapida risposta infiammatoria che viene innescata dal rilascio di citochine e fattori di crescita. La cascata infiammatoria produce vasodilatazione e un notevole aumento del flusso ematico verso l'area della lesione. Questo facilita, tra l'altro, la rimozione di microrganismi, detriti esogeni,

Infezione

- Segni o sintomi clinici: infiammazione, eccesso di essudato, tessuto di granulazione friabile rosso brillante, cattivo odore (tabella 11)
- Problema sottostante: infezione causata da elevata concentrazione batterica
- Intervento: debridement, antibatterici, antinfiammatori

tossine ed enzimi batterici da parte dei fagociti, del complemento e degli anticorpi. Inoltre viene attivata la cascata coagulativa, che isola la sede di infezione in una matrice gelatinosa in modo da proteggere l'ospite (Dow et al. 1999).

In una lesione cronica, la continua presenza di microrganismi virulenti porta a una risposta infiammatoria massiccia e persistente che alla fine contribuisce a danneggiare l'ospite. Si assiste infatti a una persistente produzione di mediatori dell'infiammazione e a una costante migrazione di neutrofili che rilasciano nella ferita enzimi citolitici e radicali liberi dell'ossigeno, principali responsabili del danno tissutale. Si realizza inoltre una trombosi localizzata e vengono rilasciati metaboliti ad azione vasocostrittrice che possono indurre un'ipossia tissutale, provocando un'ulteriore proliferazione batterica e distruzione tissutale (Dow et al. 1999).

Esistono diverse variabili che, influenzando direttamente l'entità della carica batterica di una ferita, incrementano il rischio che si sviluppi un'infezione. Esse comprendono la quantità di tessuto necrotico presente nella lesione, il numero di microrganismi e la loro patogenicità e alcuni fattori legati all'ospite. Tra questi, la resistenza dell'ospite è estremamente importante nel determinare il rischio di infezione. Un paziente con resistenze limitate a causa di malattie concomitanti, dell'assunzione di farmaci o dell'età avanzata può sviluppare un'infezione più facilmente di un paziente in buone condizioni generali. Perciò la resistenza dell'ospite deve essere sempre valutata ricercando ed esaminando in ciascun paziente tutti i fattori locali e/o sistemici che potrebbero ostacolare la guarigione di una ferita.

I fattori locali che incrementano il rischio di infezione di una ferita includono alcune caratteristiche della ferita stessa come

Tabella 11.

Segni e sintomi di infezione dei tessuti superficiali e profondi

Superficiali	Mancata guarigione Granulazione friabile Granulazione sovrabbondante rosso brillante Incremento dell'essudato o della secrezione Nuove aree di necrosi nella base Disgregazione del tessuto di granulazione Cattivo odore
Profondi	Dolore Aumento delle dimensioni Calore Eritema perilesionale > 1-2 cm Osso esposto o raggiungibile con uno specillo

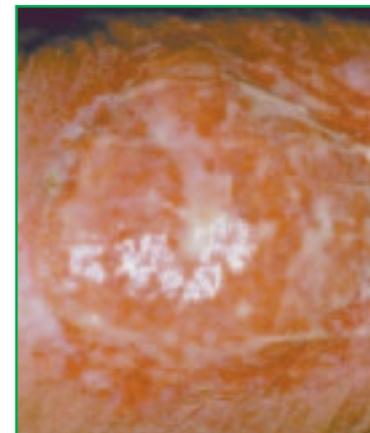


Figura 5.

Biofilm

Lesione neoplastica infetta

l'estensione, la profondità, la posizione e la durata nel tempo. Per esempio una ferita ampia è associata a una maggior compromissione dell'ospite e di conseguenza a un più elevato rischio di infezione. Una ferita situata al di sopra di una sporgenza ossea come la tibia, con distruzione dei tessuti molli sovrastanti, va controllata per il rischio di osteomielite (Dow et al. 1999). Un altro fattore importante è lo stato vascolare della lesione, dal momento che un'insufficiente irrorazione arteriosa è frequentemente causa di cronicizzazione delle ferite (EWGCLI 1991; Carter 1993). Inoltre, se una lesione non è adeguatamente perfusa, è improbabile che mostri i tipici segni di infiammazione.

Per quanto riguarda i fattori sistemici che compromettono la resistenza dell'ospite ricordiamo le patologie vascolari o edemigene, la malnutrizione, l'alcolismo cronico e gli stati dismetabolici come il diabete mellito. Nei diabetici, l'insorgenza di uno

scompenso metabolico con incremento dei livelli glicemici può essere indicativo di infezione locale o sistemica. L'uso di farmaci immunosoppressivi è un altro importante fattore da considerare non solo perché compromette la resistenza dell'ospite, ma anche perché maschera i segni di eventuali infezioni, sia locali che sistemiche (Dow et al. 1999). Per tutti questi motivi, un'attenta valutazione del paziente e il suo assiduo monitoraggio sono di importanza critica per la corretta gestione delle ferite.

In sintesi, il rischio di infezione di una ferita può essere ben descritto dalla seguente formula che sottolinea come, accanto alla quantità di batteri e alla loro virulenza, sia la resistenza dell'ospite a rivestire un'importanza critica nello sviluppo di un'infezione (Dow et al. 1999; Sibbald et al. 2000)

$$\text{Infezione} = \frac{\text{Numero di microrganismi} \times \text{Virulenza}}{\text{Resistenza dell'ospite}}$$

Il significato clinico della flora microbica presente nelle ulcere cutanee varia profondamente in rapporto al tipo di ulcera, alle specie isolate e alla carica batterica.

Tipo di ulcera

Come sulla cute integra, anche nelle ulcere cutanee è possibile rilevare la presenza di numerose specie microbiche. Sulle lesioni cutanee acute (ferite chirurgiche, ustioni, ascessi, ecc.) la presenza di batteri ha un significato clinico importante in rapporto al ritardo della guarigione e allo sviluppo di infezione locale e/o alla disseminazione setticemica.

In una ferita cronica, invece, la presenza di batteri di per sé non indica necessariamente che si sia verificata un'infezione o che questa pregiudicherà la guarigione della ferita (Kerstein 1997; Dow et al. 1999). Praticamente tutte le ferite croniche contengono microrganismi; certi batteri, presenti in concentrazioni ridotte,

possono addirittura facilitare il processo di guarigione (De Haan et al. 1974; Pollack 1984). I batteri infatti producono enzimi proteolitici, come la ialuronidasi, che contribuiscono al debridement della ferita e stimolano il rilascio delle proteasi da parte dei neutrofili (Stone 1980).

Specie batteriche

Nelle ulcere croniche i batteri patogeni più frequentemente isolati sono Gram (+), Gram (-) e anaerobi come riportato nella tabella 12 (File et al. 1995; Danielsen et al. 1998).

Quando presenti nelle ferite, alcuni microbi richiedono un trattamento a prescindere dalla carica infettante. Fra questi vanno segnalate le specie aggressive direttamente responsabili di infezione e della conseguente distruzione dei tessuti riportate nella tabella 13.

Anche gli streptococchi beta-emolitici sono quasi sempre patogeni da trattare indipendentemente dal numero di colonie rilevate nelle lesioni.

Sono state osservate importanti differenze nelle specie dei microbi responsabili di infezione a seconda della patogenesi della ulcera cronica e va ricordato che la flora microbica di una ferita cronica si modifica nel tempo (tabella 14, pag. 38). Queste informazioni costituiscono una utile guida al trattamento in attesa dei risultati degli esami di laboratorio.

Carica batterica

I dati sperimentali sul ruolo della carica batterica nel determinare l'infezione di una ferita non sono univoci. In presenza di batteri a elevata patogenicità come lo streptococco beta-emolitico sono rilevanti anche basse cariche microbiche, ma in genere l'infezione si sviluppa in presenza di una carica infettante significativa, cioè di una concentrazione di microrganismi superiore a 10^5 unità formanti colonie (CFU) per grammo di tessuto (Gardner et al. 2001). Sfortunatamente questo dato si ottiene unicamente mediante una metodica, l'esame colturale del

Tabella 12.

Specie batteriche patogene più frequentemente isolate nelle ulcere croniche

Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Enterococco
(*Streptococcus faecalis*)
Proteus mirabilis
Escherichia coli
Enterobacter cloacae
Acinetobacter species
Enterobacteriaceae (Citrobacter species, Klebsiella species)

Tabella 13.

Specie microbiche aggressive direttamente responsabili di infezioni cutanee

Mycobacterium species
Bacillus anthracis
Yersinia pestis
Corynebacterium diphtheriae
Erysipelothrix species
Leptospira species
Treponema species
Brucella species
Herpes zoster
Herpes simplex
Funghi dimorfi invasivi
(*Histoplasma species*,
Blastomyces species,
Coccidioides immitis)
Leishmania species

Tabella 14.

Colonizzatori della ferita nel tempo

Ferita acuta in fase iniziale	Flora cutanea abituale Gram (+) (es. <i>S. aureus</i> , streptococchi beta-emolitici)
Quattro settimane, ferita cronica	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> e <i>Klebsiella species</i>
Deterioramento persistente della ferita	Flora anaerobica
Diversi mesi	Di solito 4 o 5 patogeni tra i quali bastoncini aerobi Gram (-) spesso di origini esogene comprendenti <i>Pseudomonas species</i> , <i>Acinetobacter species</i> e <i>Stenotrophomonas species</i>

materiale prelevato dal biptico fondo della lesione (Levine et al. 1976), che per la sua complessità non è entrata nella pratica routinaria.

Tra gli approcci diagnostici disponibili per valutare la carica batterica, la tecnica del tampone semiquantitativo rappresenta un procedimento pratico e semplice che ben si correla con i risultati ottenuti mediante biopsia quantitativa (Dow et al. 1999). Dopo aver irrigato il letto della ferita con soluzione fisiologica per rimuovere i colonizzatori superficiali e dopo aver completato il debridement, si fa ruotare un tampone sul letto della ferita fino a ottenere del fluido. Il materiale così prelevato viene poi inoculato su un terreno solido e strisciato in 4 quadranti. Una crescita 4+, ossia nel quarto quadrante (> 30 colonie), corrisponde approssimativamente ad almeno 10⁸ microrganismi per grammo di tessuto misurati con biopsia quantitativa (Thompson et al. 1990). Questa tecnica consente il campionamento di

un'ampia zona della superficie della ferita e, a fronte di una elevata sensibilità, presenta una minore specificità inducendo un maggior numero di falsi positivi (Sapico et al. 1980).

Il significato clinico del ruolo svolto dai batteri nelle ferite si può rappresentare in 4 livelli, che possono anche succedersi temporalmente nella medesima lesione:

- **contaminazione:** presenza nella ferita di microrganismi che non sono in attiva replicazione; comprende la maggior parte dei germi che si trovano nella lesione
- **colonizzazione:** presenza di microrganismi che si replicano ma che non danneggiano l'ospite. Tra questi si annoverano i comuni commensali della cute come *Staphylococcus epidermidis* e *Corynebacterium species*, che in molte circostanze hanno dimostrato di incrementare la probabilità di guarigione delle ferite (Rodeheaver et al. 1975)

- **colonizzazione critica:** presenza importante di batteri in replicazione che provoca un ritardo nella guarigione della ferita (Browne et al. 2001; Sibbald et al. 2001) in assenza di una infezione vera e propria (figura 6)
- **infezione:** presenza di microrganismi in attiva replicazione accompagnata da danno tissutale

Un microrganismo patogeno può inizialmente colonizzare la ferita senza danneggiare l'ospite; tuttavia, se la carica batterica aumenta, la colonizzazione a un certo punto si trasforma in una colonizzazione critica. In questa situazione i livelli di concentrazione dei batteri sono inferiori a quelli necessari per un'infezione conclamata, ma, pur non accompagnandosi a danno tissutale esteso, la presenza dei batteri induce un ritardo nella guarigione a causa del rilascio di mediatori proinfiammatori. Ulteriori incrementi della carica batterica possono determinare un'infezione conclamata oppure

la sua disseminazione sistemica o sepsi (Dow et al. 1999).

Sul piano clinico i processi della riparazione tissutale appaiono bloccati. Mancano i segni di progressione dei margini della ferita, mentre si possono osservare un eccesso di essudato sieroso e un tessuto di granulazione friabile, spesso sovrabbondante e di colore rosso brillante. I batteri possono stimolare l'angiogenesi, dando luogo a un aumento della vascolarizzazione, a un colorito rosso brillante troppo acceso e a una matrice friabile e alterata. Quando si rimuove la medicazione, la superficie della ferita può sanguinare con facilità. Si può rilevare un odore sgradevole, putrido, che può accompagnare la comparsa di nuove zone di necrosi o di disgregazione della base della lesione.

Trattamento dell'infezione

Il controllo delle infezioni rappresenta un tema centrale nel trattamento delle ulcere croniche.

Oltre alle strategie volte a sopprimere le infezioni, la terapia dovrebbe mirare innanzi tutto a ripristinare le resistenze dell'ospite, mediante la correzione di quelle condizioni concomitanti che potrebbero ridurre le difese immunitarie. Tra gli interventi possibili ricordiamo la rivascolarizzazione - se indicata - e il controllo dei difetti metabolici e delle condizioni predisponenti. La maggior parte delle ferite contaminate o colonizzate si possono trattare con medicazioni occlusive fino a quando non siano presenti segni di infezione essudativa. Nelle ferite infette ed essudanti, le medicazioni occlusive spesso provocano un rapido deterioramento della lesione. In questi casi è più indicato far seguire al debridement una medicazione con alginato di calcio, schiume, idrofibre o garze impregnate di sali. Ulteriore punto chiave per una gestione corretta delle ferite è quello di ottimizzare l'uso degli agenti antimicrobici a nostra disposizione, cioè antibiotici e antisettici.

Figura 6.

Ferita che mostra una colonizzazione importante
Lesione in paziente con insufficienza venosa



Tabella 15.

Meccanismo d'azione degli antisettici

Tipo di antisettico	Meccanismo d'azione	Tossicità tessutale
Iodio povidone	Penetrazione con lisi della parete cellulare batterica	Tossicità locale sui fibroblasti (concentrazione) Irritazione locale a seconda della formulazione Tossicità tiroidea da assorbimento dello iodio
Derivati dell'argento	Legame elettrolitico con blocco del sistema respiratorio enzimatico, danno al DNA batterico e coagulazione delle proteine batteriche	Tossicità sul tessuto a seconda della formulazione Utile effetto antinfiammatorio
Clorossidina	Detergente e antisettico, viene rapidamente assorbita con perdita di componenti citoplasmatici, danno della parete cellulare e inibizione enzimatica	Bassa tossicità cutanea, ma da non usare sull'occhio e sul timpano
Perossido d'idrogeno	Ossidante diretto (liberazione di O ₂) con attività limitata dalla presenza di catalasi batterica o tessutale	Tossicità diretta e non selettiva anche sul tessuto di granulazione
Ipocloriti	Ossidazione diretta con danno della parete cellulare	Azione irritante sui tessuti (dolore)

Il principale problema correlato all'uso di antibiotici topici e sistemici è quello della minaccia sempre crescente di resistenza batterica. L'antibiotico-resistenza è il risultato dell'estrema flessibilità genetica dei batteri, alcuni dei quali hanno sviluppato la capacità di produrre enzimi che inattivano gli antibiotici prima o dopo il loro ingresso nei microrganismi. Altri hanno acquisito la facoltà di estromettere gli antibiotici dalla cellula, o quella di modificare la forma dei recettori ai quali l'antibiotico si lega per entrarvi. Di conseguenza è diventato essenziale limitare l'uso degli antibiotici alle situazioni in cui essi siano assolutamente necessari e contemporaneamente restringere il più possibile lo spettro utilizzato (Sibbald et al. 2000). Gli antibiotici per via sistemica non devono essere impiegati per ridurre la carica batterica a livello delle ferite; il loro utilizzo andrebbe limitato ai casi in cui la ferita non riesca a guarire e in presenza di setticemia, osteomielite o

infezione dei tessuti molli (Sibbald et al. 2000).

Per quanto riguarda gli antisettici per uso topico, sebbene alcuni possano mostrare proprietà citotossiche, in generale possono rivelarsi efficaci agenti antibatterici se usati in modo corretto (Sibbald et al. 2000). Contrariamente agli antibiotici, che hanno una modalità d'azione più specifica e sono efficaci contro un ristretto numero di batteri, gli agenti antisettici indirizzano il loro effetto contro 3 tipi di bersaglio: la membrana cellulare, alcuni organelli citoplasmatici e l'acido nucleico dei batteri (tabella 15, pag. 40). Questa triplice azione spiega la minor frequenza della resistenza agli antisettici. Qualsiasi agente antibatterico si utilizzi, è importante rispettarne lo spettro d'azione, la concentrazione efficace, la modalità e il tempo di applicazione, la compatibilità con la medicazione adottata. Altrimenti il letto della ferita rimarrà inadeguato e i batteri che l'hanno colonizzata continueranno

a prosperare all'interno di essa e a ritardarne la guarigione.

Come illustrato nella tabella 16, la preparazione del letto della ferita infetta deve passare attraverso le seguenti fasi:

- la detersione della ferita
- il debridement
- l'antisepsi

Disinfezione della ferita

Gli antisettici più comunemente usati sono quelli riportati nella tabella 15 insieme con il loro meccanismo d'azione e la loro tossicità:

- iodio povidone
- derivati dell'argento
- clorexidina
- perossido d'idrogeno
- ipocloriti

Un cenno a parte meritano gli antisettici più moderni a base di iodio (cadexomero iodico) e di argento (argento nanocristallino), che presentano un lento rilascio e uniscono ottime capacità antisettiche a una buona tollerabilità.

Tabella 16.

Preparazione del letto della ferita infetta

Detersione (lavaggio) della ferita

- i microrganismi vengono rimossi con metodi fisici
- con una siringa si applica la soluzione fisiologica a una pressione tale da rimuovere i microbi senza danneggiare il tessuto, di solito tra 0,5 e 1,0 atmosfera
- i surfattanti possono essere tossici per il tessuto di granulazione

Debridement (sbrigliamento)

- in presenza di materiale estraneo è sufficiente un minor numero di batteri per sviluppare un'infezione
- rimuove dalla ferita materiale necrotico e corpi estranei migliorando i meccanismi di difesa locali dell'ospite e riducendo l'infezione attiva
- aumenta l'attività riparativa della ferita e il rilascio di citochine e fattori di crescita tissutali

Antisepsi: gli antisettici topici

- agiscono in funzione della loro concentrazione e del tempo di applicazione
- *in vitro*, molti agenti risultano tossici nei confronti dei fibroblasti umani
- *in vivo*, questi agenti sembrano collaborare alla guarigione della ferita
- nuove sostanze mantengono l'attività battericida senza danneggiare il tessuto
- attaccano i batteri a livello della membrana cellulare, degli organuli citoplasmatici e dell'acido nucleico, quindi è piuttosto improbabile lo sviluppo di resistenza

Figura 7.

Cadexomero iodico

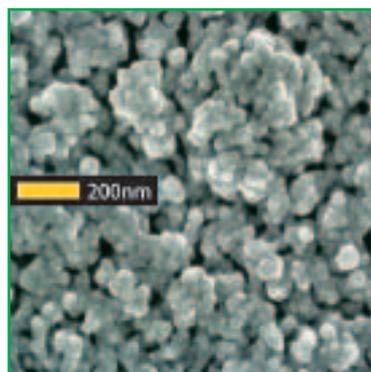


Cadexomero iodico

Benché lo iodio sia citotossico a concentrazioni superiori a 1 ppm (parti per milione = 1mg/l), sono stati ideati sofisticati metodi di rilascio che mantengono l'effetto battericida e al tempo stesso limitano la citotossicità. Un esempio è rappresentato dal cadexomero iodico (figura 7), che consiste in una matrice di amido modificata contenente iodio allo 0,9% allo stato libero. La matrice polisaccaridica assorbe l'umidità fino a 6 volte il suo peso e contemporaneamente rilascia

iodio in modo controllato, a livelli tali da conservare l'effetto battericida senza danneggiare le cellule epiteliali. Il cadexomero iodico è un agente antimicrobico a largo spettro, efficace nei confronti di stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA) e *Pseudomonas species*, lieviti e parassiti (Danielson et al. 1997; Falanga 1997).

La sua ampia ed efficace attività antibatterica si esplica senza lo sviluppo di resistenze e unitamente a un'ottima tollerabilità locale. Oltre ad agire nei confronti dell'infezione il cadexomero iodico è in grado di assorbire grandi quantità di essudato. Grazie al suo sistema di rilascio "graduale" dello iodio, in funzione della quantità di essudato e non del tempo, risulta particolarmente indicato per il trattamento delle ulcere croniche infette ed essudanti, come dimostrato in clinica per le ulcere croniche degli arti inferiori (Moberg et al. 1983). In aggiunta all'attività antibatterica e di riduzione dell'essudato, il



cadexomero iodico possiede altre azioni farmacoterapeutiche secondarie ma comunque utili quali, per esempio, il controllo dell'odore, la riduzione del dolore e il mantenimento dell'ambiente umido favorevole alla guarigione.

Argento nanocristallino

L'argento è stato usato per secoli per prevenire e trattare una varietà di malattie, soprattutto le infezioni. Gli ioni argento hanno infatti proprietà antimicrobiche molto potenti: sono in grado di distruggere i microrganismi all'istante, bloccando il sistema respiratorio enzimatico (cioè la produzione di energia) e alterando il DNA microbico e la parete cellulare. Benché l'argento colloidale venga ancora usato, i progressi nel campo della nanotecnologia hanno fornito una nuova forma di argento disponibile per l'uso nei sistemi biologici: l'argento nanocristallino (figura 8). Questo, depositato sulla medicazione mediante un processo di vaporizzazione, esplica un'azione antimicrobica

Figura 8.

Argento nanocristallino

rapida (tabella 17), costante e prolungata nel tempo (3-7 giorni) e risulta in genere ben tollerata dalla cute. Le caratteristiche peculiari del sistema di emissione attualmente in uso consentono un rilascio di argento dalla medicazione pluristratificata di tipo graduale, prolungato e in quantità tali da risultare efficace dal punto di vista antimicrobico, ma non tossico. Test in vitro hanno dimostrato che concentrazioni di argento comprese tra 70 e 100 µg/ml mantengono un'efficacia antimicrobica per almeno 7 giorni (Wright et al. 1998).

Le medicazioni a base di nanocristalli d'argento esplicano un'azione di barriera antimicrobica nei confronti sia di miceti, sia di batteri Gram (+) e Gram (-) e in particolare di patogeni resistenti agli antibiotici quali *Pseudomonas species*, stafilococchi meticillino-resistenti o MRSA ed enterococchi vincomicina-resistenti o VRE (Wright et al. 1999). Le medicazioni sono indicate per il

trattamento delle infezioni di lesioni cutanee acute e croniche quali ulcere da pressione, ulcere venose, ulcere diabetiche, ustioni, siti di prelievo e innesto cutaneo, ferite post-operatorie infette e ferite superficiali a rischio di infezione. Recentemente l'argento è stato associato ad altre medicazioni umide interattive come schiume, alginati di calcio, idrocolloidi e film.

Nella tabella 18 (pag. 44) sono riportati i microrganismi su cui la sulfadiazina d'argento, antimicrobico utilizzato in clinica già da molti anni, svolge una valida azione antimicrobica.

Terapia antimicrobica topica

L'utilizzo di antibiotici topici è assai controverso e privo di chiare evidenze di efficacia. Per la nota difficoltà di penetrazione dell'antibiotico nella lesione, l'uso di antibiotici topici in alternativa a quelli sistemici non è indicato né nelle ulcere infette con invasione dei tessuti molli profondi o dell'osso, né in presenza di sepsi (Schultz et al. 2003).

Tabella 17.

Riduzione della carica batterica in relazione al tempo di contatto con una medicazione a base di argento nanocristallino

Microrganismo	Iniziale	1h	2h	4h	8h
<i>S. aureus</i>	73	> 100	65	22	18
<i>S. aureus</i>	30	75	50	34	3
<i>P. aeruginosa</i>	> 100	> 100	80	35	0
<i>P. aeruginosa</i>	> 100	> 100	> 100	55	0
<i>E. coli</i>	80	> 100	2	50	1
<i>E. cloacae</i>	100	> 100	29	0	0
<i>C. albicans</i>	1	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	35	1	0	0	0
Control: <i>P. aeruginosa</i>	> 100	> 100	> 100	95	> 100
Control: <i>E. coli</i>	50	37	43	45	45

(modificata da Holder et al. 2003)

Tabella 18.

Sulfadiazina d'argento: spettro di efficacia

GRAM (-)	GRAM (+)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Pseudomonas multiphila</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Klebsiella species</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	(beta-emolitico)
<i>Proteus morgani</i>	Enterococco
<i>Proteus rettgeri</i>	(<i>Streptococcus faecalis</i> gr. D)
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia species</i>	
<i>Citrobacter species</i>	
<i>Serratia species</i>	MICETI
<i>Enterobacter species</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	

(Carr et al. 1973; Hamilton-Miller et al. 1993)

Altri fattori che sollevano dubbi sull'utilizzo di antibiotici topici sono:

- lo spettro antimicrobico più limitato rispetto agli antisettici
- la difficoltà a garantire una concentrazione efficace sulla lesione per i tempi necessari all'azione antibatterica e fra i cambi di medicazione
- la maggiore facilità allo sviluppo di resistenze talvolta crociate con i prodotti sistemici
- la facilità di insorgenza di sensibilizzazioni allergiche spesso crociate

Gli unici antibiotici topici consigliati in letteratura anglosassone (ma non in Europa) sono la mupirocina in caso di pazienti con infezione da MRSA e il metronidazolo topico nelle ulcere neoplastiche mammarie, a scopo palliativo sull'odore prodotto dagli anaerobi (Sibbald et al. 2000).

Terapia antimicrobica sistemica

Se è presente un'infezione, è anche necessario valutarne la gravità. Va ricercata innanzitutto la presenza dei segni locali di infiammazione (arrossamento, gonfiore, dolorabilità), di essudato purulento, di fistole e di crepitazione. Quest'ultima è un segno importante che può far sospettare la presenza di batteri anaerobi, in particolare clostridi, che sono i più efficienti distruttori di tessuti profondi. È inoltre importante verificare se è possibile raggiungere l'osso con una sonda, evenienza suggestiva di osteomielite. Fondamentale è la valutazione dei segni indicativi di una condizione di infiammazione sistemica (febbre e alterazione della termoregolazione, aumento della frequenza cardiaca e respiratoria).

La gravità dell'infezione è il parametro chiave per la scelta del trattamento antibiotico. La

terapia antibiotica sistemica deve essere utilizzata in tutte le ferite croniche in cui l'infezione abbia raggiunto un livello tale da non poter più essere gestita con il solo trattamento locale della ferita. Costituiscono indicazione all'uso della terapia antibiotica sistemica la presenza di cellulite che si estenda almeno 1 cm oltre i margini della ferita, di infezione delle strutture profonde sottostanti, di linfangite, di ischemia, di osteomielite e/o il riscontro di segni di infezione sistemica (come la febbre) o potenzialmente letale (ipotensione, iperglicemia grave nel diabetico, scompenso multiorgano).

La tabella 19 riassume i criteri di valutazione e trattamento dei vari livelli di colonizzazione batterica e dell'infezione nelle ulcere croniche in accordo con i principi della Wound Bed Preparation.

Tabella 19.

Valutazione e trattamento delle ulcere croniche infette

Carica batterica	Contaminata	Colonizzata	Severamente colonizzata	Infezione locale	Infezione sistemica
Sintomi e segni clinici	Progressione della ferita Agente patogeno presente	+/- primi segni di infezione locale	Minimi o assenti segni e sintomi di infezione	Segni e sintomi di infezione locale	Segni e sintomi di infezione sistemica
Coltura e sensibilità batterica	No	+/-	Sì	Sì	Sì emocoltura
Antisettici topici	+/-	Sì	Sì	Sì	Sì
Antibiotici sistemici	No	No	+/-	+/-	Sì
Detersione enzimatica	+/-	+/-	+/-	No	No
Detersione chirurgica	+/-	+/-	+/-	Sì	Sì

(modificata da Sibbald et al. 2000)

Caso clinico

Foto A

Ulcera venosa infetta in sede perimalleolare. Donna di 75 anni con insufficienza venosa degli arti inferiori da almeno 15 anni, affetta da coxoartrosi bilaterale che obbliga a deambulazione con 2 tetrapodi da 2 anni. L'ulcera è comparsa da circa 12 mesi, ma da 1 mese si è verificato aumento delle dimensioni e del dolore associato.

Segni e sintomi: evidente infiammazione locale, con presenza di abbondante essudato infiammatorio, tessuto necrotico, tessuto di granulazione friabile e cattivo odore. La proliferazione dei bordi appare interrotta.

Tampone colturale semiquantitativo: risultato positivo per *Pseudomonas aeruginosa* (4+).



Foto B

Aspetto della lesione dopo applicazione dei principi della Wound Bed Preparation mediante debridement, gestione dell'essudato, controllo dell'infezione.

Intervento: debridement, antibatterici locali, antinfiammatori, confezionamento di gambaletto elastocompressivo.

Risultato: rimozione della necrosi, riduzione dell'edema e dell'essudazione, superamento dell'ambiente proinfiammatorio che blocca la riparazione nella fase infiammatoria e risoluzione dell'infezione.



Foto C

Aspetto della lesione dopo 16 giorni di trattamento.

Ulcera con fondo granuleggiante, risoluzione dell'infezione, ripresa della ripitelizzazione dai bordi.



Figura 9.

Ferita con slough.

Lesione dell'arto inferiore con interessamento dei piani profondi e importante edema del piede



M per macerazione: ripristinare il bilancio dei fluidi

La M di macerazione ci ricorda che l'ambiente umido sostiene il processo di riparazione tissutale soprattutto favorendo la migrazione dei cheratinociti dalla periferia verso il centro della lesione, meccanismo fondamentale affinché si compia un'adeguata riepitelizzazione della ferita. Tuttavia è importante rammentare che le ferite acute e quelle croniche costituiscono due entità patologiche differenti: nelle

lesioni croniche l'arresto in fase infiammatoria determina la produzione di copiose quantità di essudato che, oltre a favorire la colonizzazione batterica, ostacola il processo di guarigione. Per questo motivo, l'eliminazione dell'essudato in eccesso e il riequilibrio del bilancio dei fluidi costituisce una fase importante della preparazione del letto della ferita.

È stato abbondantemente osservato che un ambiente umido accelera anche del 50% la guarigione della ferita rispetto

Macerazione

- Segni o sintomi clinici: secchezza o eccesso di essudato
- Problema sottostante: la secchezza rallenta la migrazione delle cellule epiteliali, mentre l'essudato in eccesso causa la macerazione e promuove un ambiente biochimico ostile che blocca l'azione dei fattori di crescita
- Intervento: medicazioni avanzate, trattamento compressivo, presidio a pressione subatmosferica negativa



all'esposizione all'aria (Geronemus et al. 1982). Quando la si lascia seccare, la ferita forma un'escara dura: la matrice di collagene sottostante e il tessuto circostante ai margini si disidratano. Affinché abbia luogo la riepitelizzazione, i cheratinociti sono costretti a ritirarsi al di sotto della superficie dell'escara e della matrice, dal momento che essi sono in grado di migrare solamente attraverso tessuti vitali e ricchi di fattori nutritivi o di una matrice extracellulare intatta. Un ambiente umido favorisce fisiologicamente la migrazione epiteliale e la formazione della matrice e accelera la guarigione delle ferite promuovendo il debridement autolitico.

Per ristabilire la corretta umidità nell'ambiente della ferita attualmente sono ampiamente utilizzate le medicazioni occlusive. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che le ferite

trattate con medicazioni occlusive hanno anche minori probabilità di infettarsi rispetto a quelle trattate con medicazioni convenzionali (Hutchinson et al. 1991). Le medicazioni occlusive sono relativamente impermeabili ai batteri esogeni, promuovono l'accumulo di sostanze naturali che inibiscono la crescita batterica nell'essudato della ferita e riducono il carico di tessuto necrotico in essa. Inoltre l'uso di appropriate medicazioni protegge la lesione dai traumi, contribuisce ad alleviare il dolore del paziente e a ridurre i costi di gestione permettendo ricambi meno frequenti.

Un altro aspetto importante della gestione delle ferite croniche è il controllo dei livelli di essudato. L'essudato delle ferite croniche è biochimicamente diverso da quello delle ferite acute. Esso, infatti, contiene sostanze che degradano le proteine della

matrice extracellulare, bloccano l'azione dei fattori di crescita e inibiscono la proliferazione cellulare, per cui l'accumulo di tale fluido deve essere gestito in modo da ridurre al minimo tali effetti negativi. Oltre a mantenere un ambiente umido, le medicazioni che rimuovono una parte dell'essudato della ferita sono quelle che permettono di gestire al meglio il trattamento delle ferite croniche.

Il bendaggio compressivo o le medicazioni ad alto grado di assorbenza contribuiscono alla rimozione dell'essudato dalla ferita. La medicazione ideale è quella che riesce a rimuovere grandi quantità di essudato mantenendo al tempo stesso un microambiente umido che accelera la guarigione della ferita. Dovrebbe essere permeabile ai gas, isolata termicamente, in grado di proteggere dalle infezioni, avere basso costo ed

essere di facile esecuzione. È importante fare una scelta oculata visto che, se si pensa alla riparazione tessutale come a un processo dinamico, la scelta di una medicazione in una fase del processo può poi influire sugli eventi successivi, condizionando le fasi più tardive della guarigione (Kerstein 1997).

Non esiste attualmente una medicazione che risponda a tutte le esigenze, ma oggi sono disponibili diverse soluzioni innovative, con caratteristiche specifiche per i vari tipi di ferite. Alcune hanno molteplici impieghi e si possono utilizzare contemporaneamente per favorire il debridement, il controllo batterico e dell'umidità. Per selezionare il tipo di medicazione più adatta a una particolare lesione, le considerazioni sulle condizioni globali del paziente (approccio olistico) e l'osservazione clinica

della ferita sono i criteri migliori da seguire.

Una semplice alternativa all'uso di medicazioni avanzate si ottiene pulendo accuratamente la ferita cronica e irrigandola con soluzione fisiologica, in modo da rimuovere l'essudato e i detriti cellulari e ridurre la carica batterica della ferita. Oltre a tutti questi metodi "diretti" di gestione dell'essudato, non vanno dimenticati gli "indiretti", cioè quelli che sono rivolti a rimuovere le possibili cause sottostanti a un'eccessiva produzione di essudato, come per esempio una colonizzazione batterica importante. Metodi diretti e indiretti non sono alternativi, ma complementari.

Si rimanda all'appendice 1 per un'estesa trattazione delle diverse categorie di medicazioni avanzate attualmente disponibili.

Caso clinico

Foto A

Ulcera sacrale in paziente 37enne di sesso maschile, paraplegico. L'ulcera da pressione si presenta sottominata di 10 cm, infetta ed essudante.

Segni e sintomi: presenza di infezione locale, abbondante essudato infiammatorio e tessuto necrotico maleodorante.

Tampone colturale: risultato positivo per flora batterica mista (*stafilococchi*, *Pseudomonas species*, *enterococchi*).



Foto B

Aspetto della lesione dopo un mese di trattamento.

Intervento: azione di detersione della ferita, garantendo il controllo dell'infezione e dell'essudato; medicazioni favorevoli la granulazione e la neutralizzazione dell'odore associato. Trattamento con pomata contenente collagenasi 1,2 U/g alternata a preparati a base di sulfadiazina d'argento e granuli di acido ialuronico. Risultato: si assiste a riduzione dell'essudazione e a comparsa di tessuto di granulazione rosso vivo deterso, in assenza di segni di infezione.



Foto C

Guarigione completa dopo 103 giorni.



Figura 10.

Letto della ferita in condizioni scadenti, con margini che non progrediscono

Lesione da insufficienza venosa con bordi marcatamente introflessi



E per epidermide: margini dell'epidermide alterati

La E di epidermide ci ricorda che l'aspetto della ferita, e in particolare dei suoi margini e della cute perilesionale, è il principale indice di progressione del processo di riepitelizzazione secondo la normale successione di eventi riparativi che condurranno alla completa guarigione. Il monitoraggio clinico della ferita e delle condizioni del paziente deve perciò rimanere un punto fermo nella corretta gestione delle ferite croniche al

fine di selezionare il trattamento più adatto e di valutare l'evoluzione e la risposta alle terapie.

Probabilmente, il segno più evidente della mancata guarigione di una ferita è rappresentato dal bordo dell'epidermide che con il passare del tempo non riesce a procedere verso la chiusura della ferita. Il margine sottominato può essere un segno di colonizzazione importante o di infezione (vedi sopra) e a livello cellulare l'assenza di migrazione epidermica potrebbe essere dovuta alla presenza di

Epidermide

- Segni o sintomi clinici: margini dell'epidermide o tessuto di granulazione alterati
- Problema sottostante: margini epiteliali ipertrofici, cellule del tessuto di granulazione senescenti o alterate
- Intervento: rivalutare lo stato del paziente e della ferita; se il letto della ferita è buono prendere in considerazione trattamenti innovativi



cellule non responsive o senescenti e ad alterazioni dell'attività delle proteasi che degradano la matrice extracellulare non appena si forma.

Lo stato generale di salute del paziente ha un impatto notevole sul processo di guarigione della ferita. La raccolta dell'anamnesi generale, compresa l'annotazione dei farmaci assunti, è una pratica preziosa per identificare le cause che possono essere di impedimento alla guarigione della ferita. Tali cause devono essere valutate all'inizio del trattamento e nei limiti del possibile corrette prima di effettuare interventi a livello locale. Se malgrado ciò la ferita non guarisce, come dimostrato dalla mancata riepitelizzazione, è di vitale importanza riprendere in esame tutti i fattori imputabili ed effettuare ulteriori interventi secondo necessità. Tra le condizioni e gli interventi capaci di ritardare la guarigione delle ferite ricordiamo:

- l'uso degli steroidi per via sistemica

- l'uso di farmaci immunosoppressori
- l'uso di antinfiammatori non steroidei
- le malattie autoimmuni
- una nutrizione inadeguata o scadente
- i deficit vascolari
- l'assenza di diagnosi o una diagnosi non corretta

L'interferenza della immunodepressione nella gestione delle ferite croniche è diventato un problema sempre più comune, particolarmente nei pazienti HIV-positivi (Kerstein 1997). Al contrario, nei pazienti con patologie autoimmuni, la iperattivazione del sistema immunitario va ridotta per assicurare che la riparazione della ferita possa progredire regolarmente (Sibbald et al. 2000). Tuttavia, le terapie steroidea e immunosoppressiva utilizzate nel controllo di tali patologie possono interferire con la cicatrizzazione (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000). È stato infatti osservato che il trattamento con corticosteroidi compromette la sintesi del

collagene e rallenta la riepitelizzazione del derma (Jung et al. 1998).

Le alterazioni di tipo coagulativo, sia di origine genetica che secondarie all'uso di farmaci anticoagulanti come eparina e warfarin, produrranno un effetto negativo sulle fasi più precoci della riparazione tissutale (Kerstein 1997). Infine i disturbi metabolici come il diabete mellito possono incrementare l'incidenza delle infezioni post-chirurgiche e allungare i tempi complessivi di guarigione (DCCTRg 1993; Levin 1993; Mekkes et al. 1995).

I pazienti malnutriti possono mostrare problemi analoghi; in particolare, carenze proteiche e vitaminiche privano l'organismo dei nutrienti essenziali richiesti per i processi riparativi (Kerstein 1997; Jung et al. 1998; Sibbald et al. 2000). Le proteine sono essenziali per la formazione di tessuto di granulazione e una severa malnutrizione proteica può compromettere la guarigione, ridurre l'immunocompetenza e

Caso clinico

umentare la suscettibilità alle infezioni. Perciò, nel sospetto di malnutrizione, vale la pena di dosare le proteine sieriche: una concentrazione di albumina inferiore a 3 g/dl rallenta la guarigione delle ferite.

La carenza di vitamina A può ridurre la fibronectina extracellulare, con diminuzione della chemiotassi e dell'adesione cellulare oltre che della epitelizzazione. Anche la vitamina C è importante, infatti nello scorbuto si assiste alla mancata chiusura delle ferite; il deficit di vitamina C può altresì portare alla recidiva di ulcere già guarite (Mazzotta 1994). La mancanza di minerali come lo zinco, oltre a provocare un ritardo di guarigione delle lesioni, comporta una riduzione del numero dei linfociti incrementando la suscettibilità alle infezioni. La scarsità di ferro, che interviene come cofattore degli enzimi coinvolti nella sintesi del DNA, ostacola la proliferazione cellulare, in particolar modo delle cellule interessate nel processo di detersione e di cicatrizzazione (Mazzotta 1994).

Foto A

Ulcera arteriosa in regione sopramalleolare esterna; uomo di 59 anni affetto da arteropatia periferica.

Segni e sintomi: compromissione vascolare periferica, infiammazione locale, presenza di tessuto giallastro e dolore.



Foto B

Aspetto della ferita dopo 15 giorni di trattamento.

Intervento: promuovere la detersione selettiva del materiale necrotico e devitalizzato dal fondo della lesione cutanea, stimolare la granulazione e la riepitelizzazione. Trattamento con prodotti a base di collagenasi 1,2 U/g e azione antimicrobica locale con preparazioni di sulfadiazina d'argento una volta alla settimana.

Risultato: si nota la presenza di tessuto di granulazione con riepitelizzazione dei bordi e regressione dei segni di flogosi.



Foto C

Un mese dopo: guarigione completa della lesione senza esiti cicatriziali.





Inquadramento diagnostico

VALUTAZIONE CLINICA DEL PAZIENTE

I punti cardine del corretto approccio terapeutico - emostasi, detersione, antisepsi e copertura - rimangono in qualche misura identici in tutte le condizioni patologiche, assumendo importanza diversa a seconda della situazione clinica. La procedura terapeutica più adeguata viene inquadrata, dalla medicina moderna, all'interno di un processo di intervento clinico che inizia con la puntuale raccolta dei dati anamnestici del paziente e si accompagna a una accurata valutazione della lesione da trattare. Sulla base dell'anamnesi si procede all'intervento terapeutico, i cui risultati guidano le fasi successive.

Anamnesi generale e visita completa forniscono quella visione di insieme delle condizioni cliniche che risulta indispensabile per un approccio globale al paziente. In questo modo appare più semplice individuare tempestivamente gli stati morbosi

concomitanti che, spesso riscontrati solo a posteriori, vengono riconosciuti responsabili di molti dei casi di fallimento della terapia. Esami di laboratorio e strumentali possono rivelarsi utili per chiarire il quadro. Le opportune misure di correzione di condizioni predisponenti e stati morbosi sottostanti, instaurate per tempo, consentiranno di raggiungere più frequentemente il successo sperato.

La tabella 20 elenca alcuni dei fattori sistemici che condizionano un ritardo della guarigione e aumentano il rischio di infezione delle ferite croniche.

La valutazione clinica della ferita deve essere accompagnata da esami che, in alcuni casi particolari, potranno richiedere procedure invasive. La terapia ideale dovrebbe indirizzare il processo di guarigione e, in una certa misura, anticiparne i tempi. L'applicazione sistematica dei procedimenti di preparazione del letto della ferita si è dimostrata efficace nel rimuovere gli ostacoli che, nelle lesioni

croniche, impediscono il fisiologico succedersi degli eventi riparativi alla base della guarigione. Un completo debridement, eseguito secondo il metodo più adatto al caso specifico, e il controllo dell'infezione ne sono i punti cardine.

Un accurato monitoraggio clinico della lesione potrà rivelarsi fondamentale per decidere sull'opportunità di ulteriori interventi che incoraggino la guarigione di una ferita difficile. Nel caso in cui una ferita guarisca, verranno attivate tutte quelle misure di prevenzione ed educazione del paziente atte a ridurre le probabilità di recidiva. Nel caso opposto, il medico dovrà rivalutare il paziente e la ferita, operando una attenta revisione del trattamento eseguito e prendendo in considerazione altre procedure terapeutiche. Di volta in volta si valuterà l'opportunità di ricorrere a metodiche quali la rivascolarizzazione chirurgica, gli innesti cutanei o la terapia con fattori di crescita.

Al processo riparativo partecipano le stesse componenti responsabili della moltiplicazione e crescita cellulare e, talvolta, anche degli aspetti patologici che interagiscono con fattori intrinseci ed estrinseci all'organismo. L'incontro di diverse competenze, dalla microbiologia e biologia molecolare fino alla clinica, diviene pertanto elemento essenziale per garantire le migliori probabilità di successo terapeutico.

VALUTAZIONE DELLA FERITA

La corretta gestione di una ferita cronica passa attraverso la raccolta di informazioni sulla lesione che permettono al clinico di selezionare il trattamento appropriato e di valutare i progressi del paziente. L'esame della ferita include la raccolta dell'anamnesi, l'analisi della sua posizione, estensione e profondità, l'osservazione del letto della ferita e della cute perilesionale e la valutazione dell'essudato e del dolore associato (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000).

Per quanto riguarda la storia clinica, è opportuno raccogliere dati sulla durata della lesione cronica, su eventuali terapie precedentemente impiegate e sull'eventualità che si tratti di una forma ricorrente. In caso di ferita recidivante, istruire adeguatamente il paziente o correggere una condizione sottostante può essere il passo decisivo verso la guarigione dell'ulcera.

La precisa situazione anatomica permetterà di valutare approssimativamente il tempo richiesto per la guarigione, tenendo conto del fatto che una ferita molto periferica, essendo meno perfusa, cicatrizzerà più lentamente. La velocità di risanamento è anche influenzata dall'aderenza della cute ai piani sottostanti: una ferita a livello della tibia, per esempio, tarderà a guarire perché la cute in questa zona risulta molto aderente.

È bene inoltre annotare le dimensioni, la profondità e il colore del fondo della ferita (nero,

giallo, rosso) per disporre di una condizione iniziale rispetto alla quale valutare i progressi. La ferita deve essere attentamente esplorata per evidenziare la presenza di osso, di fistole o di tessuto sottominato. Si deve valutare anche la quantità, l'odore e il tipo di essudato (sieroso, ematico, purulento): anche in presenza di essudato chiaro, una sua particolare abbondanza è indice di edema non controllato o segno precoce di infezione.

Le condizioni del letto della ferita danno indicazioni sulla progressione dei processi riparativi e sull'efficacia dei trattamenti. L'escara nera può essere molle o dura, ma comunque rappresenta tessuto devitalizzato che va rimosso per consentire la guarigione. Quando il letto della ferita appare giallo, una consistenza dura suggerisce la presenza di strutture come la fascia muscolare, di grasso sottocutaneo o di una base di fibrina per il futuro sviluppo di tessuto di granulazione.

Tabella 20.

Fattori di rischio dell'ospite

- Vasculopatia
- Edema
- Malnutrizione
- Diabete mellito
- Alcolismo
- Pregressa chirurgia o radioterapia
- Corticosteroidi
- Neutropenie congenite
- Epatopatie
- Malattie autoimmuni

Se invece un fondo giallo si accompagna a consistenza molle occorre pensare alla possibilità di infezione o di fibrina degradata che richiede di essere rimossa affinché la guarigione possa proseguire. Un tessuto di granulazione compatto, umido e di colore rosso o rosa salmone è indice di efficacia del trattamento e di progresso verso la guarigione. Dopo questa fase, di norma compare un tessuto epiteliale di nuova formazione rosa violaceo in corrispondenza del bordo della ferita.

I principi TIME devono essere utilizzati come una checklist per controllare di aver effettuato tutti gli interventi appropriati:

- si è proceduto al debridement di tutto il tessuto necrotico?
- il letto della ferita è ben vascolarizzato?
- l'infezione è tenuta sotto controllo?
- l'infiammazione è sotto controllo?
- è stato corretto lo squilibrio dei fluidi?

- quali medicazioni sono state applicate?

Si rimanda all'appendice 2 per un approfondimento degli aspetti diagnostici specifici dei vari tipi di ulcere.

Valutazione della perfusione tissutale

Una ferita può guarire solo in presenza di un'adeguata ossigenazione dei tessuti. In assenza di una valida perfusione si avrà una carenza di apporto di ossigeno e sostanze nutritive, entrambi essenziali per sostenere l'ampia richiesta metabolica associata con il processo di cicatrizzazione. Un letto della ferita ben vascolarizzato supporta il tessuto di granulazione neoformato e mantiene una risposta immunologica attiva nei confronti dell'invasione microbica. Ridotti livelli di ossigeno compromettono le capacità battericide dei leucociti e pregiudicano la produzione del collagene e l'epitelizzazione.

Anche la presenza di insufficienza venosa influenza

negativamente il processo di cicatrizzazione, impedendo la rimozione spontanea dei detriti dal letto dell'ulcera. Per questo è importante assicurarsi che sia presente un adeguato apporto ematico e diagnosticare una eventuale patologia vascolare all'inizio del trattamento, particolarmente nei pazienti affetti da ulcere degli arti inferiori o da disordini metabolici come il diabete. Le ferite delle estremità degli arti inferiori possono risentire in modo particolare di uno scarso apporto ematico.

Fattori come l'ipotermia, lo stress o il dolore possono aumentare il tono simpatico e diminuire la perfusione tissutale; il fumo riduce il flusso microcircolatorio mentre alcuni farmaci lo aumentano. Nelle ulcere arteriose, la patologia microvascolare o macrovascolare porta all'ischemia del tessuto. Nelle piaghe da decubito il tessuto viene compresso e i capillari si chiudono. Dal momento che la resistenza vascolare è

inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del vaso (legge di Poiseuille), l'area della sezione del vaso è il fattore più importante nel determinare la resistenza al flusso ematico. La flussimetria laser Doppler è una metodica non invasiva che consente di studiare il microcircolo cutaneo.

Valutazione dei margini e della cute perilesionale

È importante che il clinico monitorizzi attentamente le condizioni dei margini della ferita al fine di evidenziare la presenza di callosità, macerazione, edema o eritema.

Schematicamente occorre ricordare che:

- le callosità ipercheratosiche sulla superficie plantare del piede nei pazienti affetti da neuropatia devono essere rimosse per ridurre la pressione
- una ipercheratosi bianca della cute circostante o del margine dell'ulcera e una superficie della ferita iperidratata suggeriscono un eccesso di fluidi
- l'edema di un arto o una pressione non corretta possono essere la causa di un gonfiore locale o dell'aumento della quantità di essudato
- la macerazione può essere un segno di infezione o il risultato di una prolungata esposizione della cute all'essudato della ferita. In quest'ultimo caso indica che la medicazione utilizzata è inappropriata, o che non è stata cambiata abbastanza frequentemente o che mantiene un tasso di umidità eccessivo
- un eritema caldo e dolente fa pensare a un'infezione
- un eritema modesto, con margini ben demarcati, indica una dermatite allergica da contatto provocata dall'applicazione di medicazioni o di trattamenti topici
- va evitata l'esposizione agli allergeni, in quanto le ferite croniche ne favoriscono la penetrazione in profondità e l'incontro con le cellule del sistema immunitario determinando la sensibilizzazione dell'organismo.

Valutazione del dolore

L'andamento del dolore associato alla ferita può servire come indicatore dell'adeguatezza del trattamento. Dovrebbe essere valutato dal punto di vista quantitativo, assegnando un punteggio compreso tra un minimo di 0 (assenza di dolore) e un massimo di 10 (massima intensità). Inoltre il dolore cronico andrebbe distinto da quello episodico, ricorrente e continuo (Krasner 1997). Il dolore episodico può essere provocato dal debridement o dal trauma della ferita e può essere alleviato dagli analgesici, mentre quello ricorrente è frequentemente correlato alla sostituzione delle medicazioni. Un dolore persistente può essere dovuto alla mancata rimozione di una causa sottostante, a un'irritazione locale della ferita o all'infezione. In caso di dolore persistente è importante stabilire se ha origine nella ferita o nella regione anatomica circostante.



Tecniche **innovative**



Se con questo approccio sistematico si ottiene un letto della ferita sano e ben vascolarizzato, ma che comunque non riesce a guarire, può darsi che siano necessarie terapie innovative che inneschino il processo di guarigione. Le seguenti tecniche innovative possono risultare efficaci solo se applicate a un letto della ferita ben preparato e devono essere eseguite solo da specialisti qualificati:

- innesti cutanei autologhi (figura 11)
- trapianti di cellule/cheratinociti in coltura (figura 12)
- prodotti di bioingegneria
- tessuto allogenico a doppio strato
- cute artificiale (figura 13)
- applicazione di cellule staminali o derivate dal midollo osseo

Questi tessuti sono in grado di coprire la lesione con un attecchimento che varia dal 30 al 70% in base al tipo di ulcera, ma soprattutto sono in grado di fornire gli elementi di stimolo cellulare che la lesione non è in grado di produrre. Per questo motivo si parla di cellule senescenti all'interno di una ferita cronica e di terapia cellulare per correggere questo aspetto. I materiali oggi a disposizione vengono rigorosamente testati per la loro biosicurezza.

Inoltre sono oggi disponibili vari fattori di crescita, di solito forniti in un supporto che viene applicato sulla superficie della ferita:

- **fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF):** stimola la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali
- **fattore di crescita trasformante-b (TGF-b):** stimola sia la crescita di fibroblasti e cheratinociti, sia la produzione di matrice extracellulare, soprattutto del collagene
- **fattore di crescita endoteliale (EGF):** sostiene la crescita dei cheratinociti e collabora alla migrazione di cheratinociti, fibroblasti e cellule endoteliali
- **fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF):** chemiotattico per i leucociti polimorfonucleati e per i macrofagi.

Nel corso degli ultimi 10 anni sono emersi parecchi dati positivi sui risultati ottenuti con questi fattori di crescita.

Figura 11.



Figura 12.

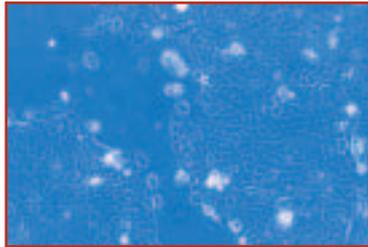
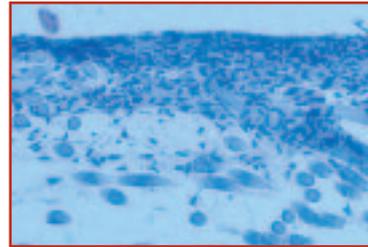


Figura 13.





Conclusioni



Benché la scarsità di studi epidemiologici non consenta una stima esatta dell'ampiezza del fenomeno, i dati a nostra disposizione dimostrano che le ulcere croniche costituiscono un problema di salute pubblica di dimensioni rilevanti e, a tutt'oggi, ampiamente sottostimato. Ci si trova di fronte a un fenomeno che, emergendo come la punta di un iceberg, mostra di sé soltanto una minima parte dei casi, che richiedono comunque ingenti risorse umane e materiali per il loro trattamento. La tendenza al progressivo invecchiamento della popolazione permette inoltre di prevedere che il problema sia destinato ad assumere un rilievo ancora maggiore in futuro, con

preoccupanti ripercussioni in termini di costi sociali e di risorse assistenziali assorbite.

La natura cronica delle lesioni, considerata la difficoltà di guarigione e l'elevata tendenza a recidivare, condiziona spesso cure prolungate e ospedalizzazioni frequenti, che incidono sfavorevolmente sui costi sanitari e sui tempi di degenza. È indubbio che una corretta gestione delle lesioni croniche risulti lo strumento fondamentale per conseguire l'accelerazione della guarigione e il miglioramento dello stato generale del paziente e della sua qualità di vita, nonché per ottenere una riduzione dei costi sanitari in termini di personale di

assistenza e di durata dei ricoveri. È inoltre emersa la mancanza di linee guida specifiche sull'argomento o di protocolli di trattamento che, consentendo una gestione standardizzata del paziente con ulcere croniche, permettano una ottimizzazione dei mezzi terapeutici attualmente a disposizione.

I principi della Wound Bed Preparation nascono proprio per colmare molte di queste lacune, venendo incontro a esigenze sia di natura clinica che economica. La Wound Bed Preparation fornisce un approccio razionale, e in ultima analisi più efficace, alla gestione delle ferite che non guariscono. Si propone di ampliare il punto di vista nei

confronti della gestione clinica delle lesioni cutanee, fornendo ai medici gli strumenti pratici affinché i pazienti possano trarre i più ampi benefici da un uso ottimale delle misure terapeutiche di cui disponiamo. La chiave di un trattamento efficace delle ulcere cutanee croniche consiste in una combinazione di vari approcci, in cui la correzione degli stati morbosi concomitanti e la valutazione e il trattamento del letto della ferita devono essere inquadrati in una visione clinica globale del paziente, che tenga conto delle sue individualità e delle sue personali necessità.

Componente essenziale di questo tipo di approccio è l'attuazione di tutte quelle tecniche che

favoriscono la crescita di un tessuto di granulazione sano a livello del letto della lesione. La Wound Bed Preparation utilizza alcune procedure note tra cui il debridement, il trattamento dell'infezione e la gestione dell'essudato, combinandole in base a un razionale terapeutico che aiuta a ripristinare un ambiente adatto alla guarigione della ferita. I principi TIME consistono in alcuni passaggi terapeutici basilari, la cui applicazione sistematica aiuta a stimolare la riparazione tissutale e a rimuovere quelle barriere che bloccano la guarigione delle ferite croniche.

La confluenza di diverse competenze, dalla microbiologia

e biologia molecolare fino alla clinica, è elemento essenziale per guidare le scelte terapeutiche del clinico e assicurare il buon esito nel caso di ferite che richiedono un trattamento intensivo e specialistico. All'interno di questa prospettiva multidisciplinare, la Wound Bed Preparation delinea il quadro delle più recenti acquisizioni ottenendone una strategia di approccio globale al paziente. La Wound Bed Preparation esplora il razionale scientifico che sta alla base delle attuali procedure per la cura delle lesioni cutanee e ne esamina le modalità più corrette di applicazione per fornire al medico un paradigma di trattamento che abbia le migliori possibilità di successo.



Appendice 1:
classificazione
e **impiego** delle
medicazioni
avanzate

La tabella 21 illustra le diverse categorie di medicazioni avanzate attualmente disponibili e descrive le caratteristiche specifiche che le rendono adatte ai vari tipi di lesione.

Tabella 21.

Classificazione Cochrane Wound Group

Tipo di medicazione	Caratteristiche della lesione
Medicazioni in schiuma	<ul style="list-style-type: none">• lesioni moderatamente o intensamente essudanti• ulcere piane o cavitare• ferite in fase di granulazione <p>esistono medicazioni sottili adatte a ulcere a bassa o media secrezione</p>
Alginati	<ul style="list-style-type: none">• lesioni a medio/alto grado di essudazione• ulcere piane o cavitare
Idrocolloidi	<ul style="list-style-type: none">• lesioni con essudato scarso o moderato• ferite con escara• ulcere piane o cavitare

Vantaggi

- elevato potere assorbente
- mantengono il giusto grado di umidità
- ostacolano l'eccessiva granulazione
- possono essere usate come medicazioni secondarie in associazione ad agenti di debridement
- rimangono integre alla rimozione
- le medicazioni adesive sono impermeabili all'acqua e ai batteri
- adattabili a prominenze ossee

-
- alta assorbenza
 - alcuni favoriscono l'emostasi
 - mantengono il giusto grado di umidità
 - non lasciano residui alla rimozione

-
- grazie all'elevato contenuto di acqua promuovono l'autolisi e la formazione di tessuto di granulazione
 - mantengono umido il letto della ferita
 - aderiscono solo alla cute sana e non alla lesione
-

Svantaggi

- potrebbero richiedere una medicazione secondaria
- non sono adatte a ferite necrotiche secche

-
- potrebbero richiedere una medicazione secondaria
 - possono causare disagio in lesioni secche

-
- si può verificare la macerazione della cute perilesionale
 - possono consentire lo spandimento di un essudato troppo abbondante
 - possono favorire l'ipergranulazione
 - la ferita può generare odore
-



Tipo di medicazione

Caratteristiche della lesione

Idrogel

- ferite lievemente secernenti
- lesioni necrotiche/con escara
- ulcere maleodoranti
- lesioni piane o cavitare

Film semipermeabili

- lesioni con scarsa produzione di essudato
- ferite superficiali

Medicazioni in granuli

- ferite deterse e/o granuleggianti di ogni genere di essudato

Medicazioni imbottite

- ferite fortemente secernenti
- ferite profonde

Medicazioni in tulle medicate e non medicate

- lesioni a bassa produzione di essudato
- ferite superficiali

Vantaggi

- favoriscono il debridement autolitico e la formazione di tessuto di granulazione
 - mantengono il giusto grado di umidità
 - riducono i disagi per il paziente
 - si rimuovono con facilità
-

- la ferita risulta visibile senza rimuovere la medicazione
 - usati come medicazioni primarie e secondarie
 - impermeabili all'acqua e ai batteri
 - mantengono l'ambiente umido
-

- favoriscono la granulazione
 - se impiegate in occlusione possono favorire un'azione di debridement
-

- favoriscono il processo di adsorbimento degli essudati
 - risultano non aderenti al letto di ferita
 - spesso impiegate come medicazioni secondarie
-

- non aderiscono alla ferita
 - sono poco costose
 - sono di facile applicazione
-

Svantaggi

- si può verificare la macerazione della cute perilesionale
 - non trattengono essudati particolarmente abbondanti
-

- l'applicazione e la rimozione possono risultare difficoltose
 - la capacità assorbente è limitata
 - non trattengono essudati particolarmente abbondanti
 - controindicati in ferite infette
-

- da non utilizzarsi su ferite asciutte
 - necessitano di una medicazione secondaria
-

- poco indicate in ferite asciutte
 - nelle versioni non adesive richiedono l'impiego di un ulteriore mezzo di fissaggio
-

- hanno assorbenza limitata
 - richiedono una medicazione secondaria
 - devono essere sostituite frequentemente
 - possono aderire al letto della ferita
 - contengono additivi che possono causare reazioni allergiche
 - le medicazioni medicate con antibiotici possono provocare fenomeni di resistenza batterica
-

*(modificata secondo l'ordine
di Sibbald et al. 2000)*

Dopo la valutazione delle condizioni della ferita, il clinico potrà orientarsi verso la scelta dei prodotti più appropriati al caso specifico (tabella 22).

Tabella 22.

Scelta del prodotto più adatto per una ferita che non guarisce

Medicazione	Aspetto del letto della ferita				Aspetto del tessuto di granulazione		
	Nero (necrotico)	Giallo (asciutto)	Slough (umido)	Rosso (infetto)	Rosso (umido)	Rosso (sanguinante)	Rosaceo/rosso porpora (granulazione/riepitelizzazione fisiologica)
Schiuma			++	++	+++		
Idrofibra			+++	++	+++	+	
Garza con NaCl cristallino			+++	+++	++		
Alginato di calcio			+	+++	+++	+++	
Idrocolloide	+	++	++		++		++
Idrogel	++	+++		+		+	+++
Film adesivo							+++
Film non adesivo			++				+++
Enzimi	+++	+++					++

(Sibbald et al. 2000)

Appendice 2:
aspetti
diagnostici specifici
dei vari tipi
di **ulcere**



ULCERE VASCOLARI

Le ulcere vascolari rappresentano il 90% delle lesioni che colpiscono gli arti inferiori. Fra di esse il 70% sono ulcere venose e il 15-20% sono di origine ischemica; le restanti coinvolgono più marginalmente il sistema circolatorio.

La diagnosi è clinica e strumentale, essendo l'ecocolorDoppler l'esame maggiormente praticato anche in previsione della correzione chirurgica del disturbo emodinamico, da prendere in considerazione ogniqualvolta possibile nell'ottica della riparazione dell'ulcera e della prevenzione della recidiva. Punto fondamentale dell'esame obiettivo è la verifica della presenza o assenza dei polsi periferici in quanto un'arteriopatia preclude generalmente l'elastocompressione, momento imprescindibile della terapia dell'ulcera venosa unitamente alla deambulazione.

Come per tutte le ulcere, l'esame del fondo della lesione è parallelamente indicativo della medicazione, di norma tecnologicamente avanzata, più idonea per una determinata fase evolutiva del processo riparativo.

Il piano terapeutico deve considerare anche un supporto farmacologico (reologici, antitrombotici, vasoattivi, antidolorifici).

La terapia è abitualmente ambulatoriale o domiciliare per le ulcere venose che tuttavia, in presenza di reflussi correggibili, possono prevedere brevi e selezionati ricoveri ospedalieri. Questi ultimi, invece, sono assolutamente indicati per la chirurgia di rivascularizzazione periferica in caso di lesioni ischemiche, in associazione a una terapia vasoattiva di sostegno e a ogni procedura atta a ridurre l'importante sintomatologia dolorosa che contraddistingue queste ulcere.

La correzione del disturbo emodinamico pone infine le migliori premesse per l'efficacia

della terapia topica delle ulcere, oltre che per ogni intervento di chirurgia ricostruttiva.

La prevenzione della recidiva è affidata all'elastocompressione e pertanto è riservata, in pratica, alle sole ulcere venose, mentre per quelle ischemiche si tratta di mantenere attiva più a lungo possibile la rivascolarizzazione, di sfruttare al meglio lo sviluppo e la pervietà dei circoli collaterali e di controllare al massimo tutti i fattori di rischio implicati nella malattia di base. In entrambi i casi una buona igiene di vita è corollario indispensabile.

ULCERE DI MARJOLIN DA CICATRICI DI USTIONE

Estese cicatrici da ustione, a causa della fragilità e delicatezza della cute rigenerata, in alcune zone possono andare incontro a riapertura in seguito anche solo a un lievissimo trauma locale. Le cicatrici dei pazienti ustionati sono irregolari e "a carta geografica", essendo composte da aree spesse, dure e retraenti

vicine ad altre più sottili che subiscono le forze di trazione. In queste condizioni basta un piccolo traumatismo cutaneo, una sensibilizzazione irritativa o un lieve decubito a scatenare lo squilibrio dell'omeostasi cicatriziale, già per natura delicata, che evolve quindi nella perdita di sostanza.

USTIONI IN GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE

Le ustioni di estensione inferiore al 10-15% della superficie corporea totale (TBSA) non richiedono il ricovero e quindi sono trattate in regime ambulatoriale. A questo tipo di assistenza vengono sottoposti per lo più pazienti giovani in buone condizioni generali e che permettono una buona compliance terapeutica domiciliare. Sono di solito perdite di sostanza che, con una corretta medicazione, evolvono verso una buona granulazione con rapida guarigione. Quando invece il paziente si presenta al controllo ambulatoriale dopo diversi giorni

dal danno termico acuto, magari dopo essersi sottoposto a svariati e inadeguati trattamenti, spesso presenta lesioni distrofiche, infette, con aree granuleggianti frammiste ad altre giallastre con escara saniosa. In questi casi la prognosi si allungherà e frequentemente, dopo la detersione delle ferite, si porrà l'indicazione a coprirle con un innesto cutaneo.

ULCERE DEL PIEDE DIABETICO

Lo screening di base, rivolto all'individuazione del paziente ad alto rischio, deve indagare la componente neuropatica attraverso l'evidenziazione di sintomi suggestivi e di anomalie dei riflessi motori. Lo studio della neuropatia deve essere approfondito mediante determinazione della soglia di sensibilità vibratoria con diapason a frequenza fissa o meglio con biotesiometro (Boulton et al. 1986; Sosenko et al. 1990) e della sensibilità tattile con monofilamento (Birke et al. 1986;



Kumar et al. 1991). L'esecuzione di test idonei svela la presenza di neuropatia autonoma e l'elettromiografia rivela anomalie della velocità di conduzione nervosa.

La mancanza dei polsi periferici emersa allo screening di base per lo studio della componente vascolare deve essere completata con l'esecuzione di un esame ecocolorDoppler, la determinazione dell'indice pressorio caviglia-braccio (Larsson et al. 1993) e la rilevazione del valore dell'ossimetria transcutanea al dorso del piede. In base a questi indici si deciderà sull'opportunità di eseguire un esame angiografico ai fini di una rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass e/o angioplastica periferica transcutanea (Gudas 1987; Woelfle et al. 1993). Essenziale è la correzione di tutti i fattori di rischio che influenzano la progressione dell'arteropatia obliterante (quadro lipidico, compenso metabolico, fumo,

sedentarietà, ecc.).

La valutazione delle deformità strutturali del piede attraverso esame radiografico e baropodometrico permetterà di verificare la necessità di una correzione chirurgica od ortesica delle anomalie del carico plantare (Boulton et al. 1983; Duckworth et al. 1985).

La prevenzione delle lesioni ulcerative non può prescindere da un attento monitoraggio dei pazienti, particolarmente di quelli ad alto rischio. Oltre alla rivalutazione dei parametri vascolari periferici e dell'efficacia degli interventi effettuati, si deve prontamente effettuare la cura delle lesioni pre-ulcerative (callosità, lesioni ungueali). I risultati migliori nella prevenzione si ottengono con un'adeguata opera di educazione che coinvolga anche i familiari soprattutto dei pazienti anziani (Assal et al. 1985).

Quando si instaura una lesione del piede, l'iter diagnostico strumentale precedentemente

descritto aiuterà nella decisione di ricoverare o meno il paziente; lo studio baropodometrico in genere viene rimandato a dopo la guarigione, ma al momento si dovrà provvedere a una ortesi di scarico totale o parziale in relazione alla lesione presente. Per le lesioni neuropatiche pure, prevalentemente plantari, può essere necessario confezionare uno stivaletto gessato (Pollard et al. 1983; Mueller et al. 1989). In regime di ricovero può essere previsto un trattamento adiuvante con ossigenoterapia iperbarica (Faglia et al. 1996), che è indispensabile nei casi con gangrena gassosa. L'importanza del compenso glicemico nel favorire la guarigione di una lesione ulcerativa non deve essere trascurata. Per i pazienti che hanno subito amputazioni maggiori o anche minori con lunghi periodi di allettamento, è auspicabile un precoce trasferimento in strutture adatte alle terapie riabilitative.

La prevenzione delle recidive si ottiene principalmente con un

programma di educazione mirata e con una frequenza intensa dei controlli.

ULCERE DA PRESSIONE

Le ulcere da pressione insorgono in pazienti affetti da patologie responsabili di prolungata immobilità, che vanno identificate mediante anamnesi ed esame obiettivo mirati. I processi riparativi richiedono interventi che devono essere adeguati alle patologie di base (Cullum et al. 1999) e favorire lo scarico delle pressioni (riposizionamento programmato, uso di presidi, ecc.).

In presenza di lesione da pressione, le evidenze indicano l'importanza di eseguire una valutazione nutrizionale (indagine anamnestica e accertamenti clinico-laboratoristici come calcolo dell'indice di massa corporea o BMI, albuminemia, transferrinemia, emoglobinemia) per impostare i necessari interventi di supporto calorico-proteico (Breslow et al. 1993). Se il paziente è cosciente e collaborante, occorre anche

valutare la presenza di dolore (da lesione o da trattamento) utilizzando la scala visuo-analogica e impostare un valido trattamento antalgico. Quando si prende in carico un'ulcera da pressione è importante eseguire la stadiazione secondo una delle classificazioni clinico-patologiche disponibili e universalmente accettate. Se sono presenti segni clinici di infezione che appaiono resistenti al trattamento, devono essere eseguiti esami radiografici (o ecografici) per escludere osteomielite, infezioni articolari o fistole. In presenza di febbre settica a genesi non identificata, in un paziente con una ulcera da pressione va eseguita l'emocoltura.

ULCERE INFIAMMATORIE

Le ulcere infiammatorie rappresentano un gruppo eterogeneo di lesioni caratterizzate da un infiltrato infiammatorio cellulare all'interno della parete del vaso. Le vasculiti, in particolare, presentano una necrosi fibrinoide e depositi simil fibrina nelle pareti necrotiche dei vasi.

Sebbene la diagnosi istologica risulti essenziale per queste lesioni, la varietà di malattie incluse in questo capitolo è molto ampia. Gli esami ematochimici che vengono effettuati di routine possono fornire informazioni utili alla diagnosi clinica. È inoltre necessario sottoporre il paziente a una serie di esami di pertinenza dei reparti di reumatologia e tra questi risulta opportuno sottolineare gli esami: ANA, ANCA, CIC, frazioni C3 e C4 del complemento, crioglobuline, criofibrinogeno e Ra-Test. La funzionalità renale è un altro importante parametro da controllare poiché queste malattie interessano spesso il rene nella sua struttura microcircolatoria. Lo screening dell'epatite consente spesso di arrivare ad associazioni pregresse tra ulcere infiammatorie e malattie infettive. Ma l'esame cardine rimane l'istopatologia cutanea che attraverso tecniche di immunofluorescenza diretta e indiretta può identificare in modo molto chiaro gli elementi necessari per la diagnosi.



Bibliografia

AA.VV. Le piaghe da decubito. In: *Atti della giornata di studio*, Acqui Terme 8/10/1992

AA.VV. Lesioni ulcerative cutanee. Aspetto statistico. *Bims* (IMS Health) 1997; 13: 10-7

Agren MS, Steenfos HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic leg ulcers is ulcer-dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 463-69

AISLeC. Appunti di viaggio. Editrice MA.RO 1996

AISLeC. Ausili e presidi per la prevenzione e il trattamento delle lesioni da decubito. Editrice MA.RO 1998

AISLeC. Profilassi delle lesioni da decubito e cambio posturale. Ricerca multicentrica e Linee guida. ANIN-NEU 1995

AISLeC. Quarta ricerca epidemiologica sulle lesioni cutanee in ambito domiciliare e geriatrico. XIII Congresso EWMA, Pisa 2003

Assal JP, Muhlhauser I, Pernet A, Gfeller R, Jorgens V, Berger M. Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. *Diabetologia* 1985; 28: 602-13

Baharestani M. The clinical relevance of debridement. In: Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W (eds). *The clinical relevance of debridement*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999

Birke JA, Sims DS. Plantar sensory threshold in the ulcerative foot. *Lepr Rev* 1986; 57: 261-7

Boulton AJ, Hardisty CA, Betts RP, Franks CI, Worth RC, Ward JD, Duckworth T. Dynamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1983; 6: 26-33

Boulton AJ, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, Becker DM, Skyler JS, Sosenko JM. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1986; 3: 335-7

Breslow RA, Hallfrisch J, Guy DG, Crawley B, Goldberg AP. The importance of dietary protein in healing pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 357-62

Browne AC, Vearncombe M, Sibbald RG. High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers retards wound healing after application of Dermagraft. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47: 44-9

Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1: 181-6

Cavicchioli A, Fortuna D, Melotti RM, Chiari P, Mongardi M, Santullo A, Grilli R. DRGs and pressure ulcers: findings in a wider prevalence survey. In: *Proceedings of EPUAP*

Conference, Budapest 2001
Carr HS, Wlodkowski TJ,
Rosenkranz HS. Silver
sulfadiazine: in vitro antibacterial
activity. *Antimicrob Agents
Chemother* 1973; 4: 585-7

Carter SA. Role of pressure
measurements. In: Berstein EF
(ed). *Vascular Diagnosis*, 4th ed.
Mosby Publishers, St. Louis, MO
1993; 486-512

Collegio Italiano di Flebologia.
Linee guida diagnostico
terapeutiche delle malattie delle
vene e dei linfatici. Revisione
2003. *Acta Phlebologica* 2003; 4

Cook H, Davies KJ, Harding KG,
Thomas DW. Defective
extracellular matrix reorganization
by chronic wound fibroblasts is
associated with alterations in
TIMP-1, TIMP-2 and MMP-2
activity. *J Invest Dermatol* 2000;
115: 225-33

Cullum N, Deeks J, Sheldon TA,
Song F, Fletcher AW. Beds,
mattresses and cushions for
pressure sore prevention and

treatment. Cochrane Review. In:
The Cochrane Library, Oxford
1999; issue 4

Danielsen L, Balslev E, Doring G,
Hoiby N, Madsen SM, Agren M,
Thomsen HK, Fos HH, Westh H.
Ulcer bed infection. Report of a
case of enlarging venous leg ulcer
colonized by *Pseudomonas
aeruginosa*. *APMIS* 1998; 106:
721-6

Danielson L, Cherry GW, Harding
KG. Cadexomer iodine in ulcers
colonized by *Pseudomonas
aeruginosa*. *J Wound Care* 1997;
6: 169-72

DCCTRg (Diabetes Control and
Complications Trial Research
group). The effect of intensive
treatment of diabetes on the
development and progression of
long-term complications in insulin-
dependent diabetes mellitus. *N
Engl J Med* 1993; 329: 977-86

De Haan B, Ellis H, Wilks M. The
role of infection in wound healing.
Surg Gynecol Obstet 1974; 138:
693-700

Di Giulio P. Le lesioni da decubito.
Prevenzione e trattamento.
Prospettive Sociali e Sanitarie
1996; 4: 17-9

Dow G, Browne A, Sibbald RG.
Infection in chronic wounds:
controversies in diagnosis and
treatment. *Ostomy Wound
Manage* 1999; 45: 23-40

Duckworth T, Boulton AJ, Betts
RP, Franks CI, Ward JD. Plantar
pressure measurements and the
prevention of ulceration in the
diabetic foot. *J Bone Joint Surg
Br* 1985; 67: 79-85

EWGCLI (European Working
Group on Critical Leg Ischemia).
Second European consensus
document on chronic critical leg
ischemia. *Circulation* 1991; 84
(Suppl. 4): IV1- 26

Faglia E, Favales F, Aldeghi A,
Calia P, Quarantiello A, Oriani G,
Michael M, Campagnoli P,
Morabito A. Adjunctive systemic
hyperbaric oxygen therapy in
treatment of severe prevalently
ischemic diabetic foot ulcer. A

randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-43

Falanga V. Iodine-containing pharmaceuticals: a reappraisal. In: *Proceedings of the 6th European Conference on Advances in Wound Management*, Amsterdam 1-4 ottobre 1996. MacMillan Magazines Ltd, London 1997; 191-4

Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, Maddox YT, Moshell A. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 125-7

Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 347-52

Fedele D. Neuropatia diabetica: i costi. *Il Diabete* 1994; 6 (Suppl.): 31-5

File TM Jr, Tan JS. Treatment of skin and soft-tissue infections. *Am J Surg* 1995; 169 (Suppl. 5 A): 27-33.

Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 178-86

Geronemus RG, Robins P. The effect of two new dressings on epidermal wound healing. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8: 850-2

Grilli R. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia Romagna. In: *Collana dossier*, Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia Romagna 2002; dossier 61

Gudas CJ. Prophylactic surgery in the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 1987; 4: 445-58

Hamilton-Miller JM, Shah S, Smith C. Silver sulphadiazine: a comprehensive in vitro reassessment. *Chemotherapy* 1993; 39: 405-9

Hasan A, Murata H, Falabella A, Ochoa S, Zhou L, Badiavas E,

Falanga V. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci* 1997; 16: 59-66

Holder IA, Durkee P, Supp AP, Boyce ST. Assessment of a silver-coated barrier dressing for potential use with skin grafts on excised burns. *Burns* 2003; 29: 445-8

Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. *J Hosp Infect* 1991; 17: 83-94.

IMI (International Medical Instruments). Skin Ulcers. 1996 <http://www.interlog.com/~imi/sulcers.htm>

Jung W, Winter H. Considerations for the use of Clostridial collagenase in clinical practice. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 245-52

Kerstein MD. The scientific basis of healing. *Adv Wound Care* 1997; 10: 30-6.

Krasner D. Chronic wound pain. In: Krasner D, Kane D (eds). *Chronic wound care: A clinical source book for healthcare professionals*, 2nd ed. Health Management Publications Inc., Wayne, PA 1997; 336-43

Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 13: 63-7

Laing P, Cogley D, Klenerman L. Economic aspects of the diabetic foot. *Foot* 1991; 1: 111-2

Larsson J, Apelqvist J, Castenfors J, Agardh CD, Stenstrom A. Distal blood pressure as a predictor for the level of amputation in diabetic patients with foot ulcer. *Foot Ankle* 1993; 14: 247-53

Levine NS, Lindberg RB, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. The quantitative swab culture and

smear: a quick, simple method for determining the number of viable aerobic bacteria on open wounds. *J Trauma* 1976; 16: 89-94

Levin ME. Pathogenesis and management of diabetic foot lesions. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH (eds). *The diabetic foot*, 5th ed. Mosby-Year Book Inc., St. Louis, 1993; 17-60

Mazzotta MY. Nutrition and wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 1994; 84: 456-62.

Mekkes JR, Westerhof W. Image processing in the study of wound healing. *Clin Dermatol* 1995; 13: 401-7

Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 1998; 28: 876-83

Ministero della Sanità, Dipartimento di Programmazione Sanitaria e Qualità. Scheda di dimissione ospedaliera (SDO)

1996. Sistema informativo Sanitario 1997

Ministero della Sanità, Dipartimento di Programmazione Sanitaria e Qualità. Scheda di dimissione ospedaliera (SDO) 1999. Sistema informativo Sanitario 2000

Moberg S, Hoffman L, Grennert ML, Holst A. A randomized trial of cadexomer iodine in decubitus ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 462-5

Moro ML, Mongardi M, Marchi M. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in 3 aziende USL dell'Emilia Romagna. In: *Collana dossier*, Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia Romagna 2003; dossier 76

Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, Delitto A, Blair VP 3rd, Drury DA, Rose SJ. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care* 1989; 12: 384-8

Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 500-8

Nicolaidis AN, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Society of Vascular Surgery, The International Angiology Scientific Activity Congress Organization, International Union of Angiology, Union Internationale de Phlebologie at the Abbaye des Vaux de Cernay. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation* 2000; 102: E126-63.

NPUAP (National Pressure Ulcer Advisory Panel). Pressure ulcers prevalence, cost and risk assessment: consensus development conference statement. *Decubitus* 1989; 2: 24-8.

Pollack SV. The wound healing process. *Clin Dermatol* 1984; 2: 8-16

Pollard JP, Le Quesne LP. Method of healing diabetic forefoot ulcers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 436-7

Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. Cost-effective management of diabetic foot ulcers. A review. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 42-53. Review

Rodeheaver GT, Smith SL, Thacker JG, Edgerton MT, Edlich RF. Mechanical cleansing of contaminated wounds with a surfactant. *Am J Surg* 1975; 129: 241-5

Sapico FL, Canawati HN, Witte JL, Montgomerie JZ, Wagner FW Jr, Bessman AN. Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 413-20

Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47: 38-43

Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D, Sibbald D. Preparing the wound bed - debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 14-35.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 1-28

Sosenko JM, Kato M, Soto R, Bild DE. Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1057-61

Stanley AC, Park HY, Phillips TJ, Russakovsky V, Menzoian JO. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. *J Vasc Surg* 1997; 26: 994-9

Stone LL, Dalton HP, Haynes BW. Bacterial debridement of the burn eschar: the in vivo activity of selected organisms. *J Surg Res* 1980; 29: 83-92

Thomson P, Taddonio T, Tait M. Correlation between swab and biopsy for the quantification of burn wound microflora. In: *International Congress on Burn Injuries Program and Abstract Book*. 8th International Congress on Burn Injuries 1990; 8: 381

Vande Berg JS, Rudolph R, Hollan C, Haywood-Reid PL. Fibroblast senescence in pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 38-49

Woelfle KD, Lange G, Mayer H, Bruijnen H, Loeprecht H. Distal vein graft reconstruction for isolated tibioperoneal vessel occlusive disease in diabetics with critical foot ischaemia. How does it work? *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 409-13

Wright JB, Hansen DL, Burrell RE. The comparative efficacy of two antimicrobial barrier dressings: in vitro examination of two controlled release of silver dressings. *Wounds* 1998; 10: 179-88

Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control* 1999; 27: 344-50