



Wound bed preparation nella pratica clinica

Wound bed preparation: i principi
scientifici applicati alla pratica clinica

Wound bed preparation nelle ulcere del
piede diabetico

Wound bed preparation nelle ulcere
venose degli arti inferiori

Realizzato con un contributo
educazionale di Smith &
Nephew.



Le opinioni espresse in questa
pubblicazione sono quelle
degli. Autori e non riflettono
necessariamente quelle di
Smith & Nephew.



© MEDICAL EDUCATION
PARTNERSHIP LTD, 2004

Tutti i diritti riservati. Non è permessa la
riproduzione, la copiatura o la
trasmissione di questa pubblicazione
senza autorizzazione scritta. Non è
permessa la riproduzione, la copiatura o
la trasmissione di nessun paragrafo
senza consenso scritto, in base alle
disposizioni sul copyright, Design &
Patents Act 1988 o in base ai termini di
licenza, in relazione all'autorizzazione di
copie limitate da parte della Copyright
Licensing Agency, 90 Tottenham Court
Road, London W1P 0LP.

Fare riferimento al presente
documento indicando:

European Wound Management
Association (EWMA). Position
Document: *Wound Bed Preparation in
Practice*. London: MEP Ltd, 2004.

DIRETTORE RESPONSABILE

Suzie Calne

CAPO CONSULENTE EDITORIALE

Christine Moffatt

Professor and Co-director, Centre for Research and Implementation of Clinical Practice, Wolfson
Institute of Health Sciences, Thames Valley University, Londra, Regno Unito

CONSULENTE EDITORIALE

Madeleine Flanagan

Principal Lecturer, Department of Continuing Professional Development, Faculty of Health and
Human Sciences, University of Hertfordshire, Regno Unito

CONSULENTI EDITORIALI

Vincent Falanga

Professor of Dermatology and Biochemistry, Boston University; Chairman and Training Program
Director, Roger Williams Medical Centre, Providence, Rhode Island, USA

Marco Romanelli

Consultant Dermatologist, Department of Dermatology, University of Pisa, Italia

J Javier Soldevilla Ágreda

Professor of Geriatric Care, EUE University of La Rioja, Logroño, Spagna

Luc Téot

Assistant Professor of Surgery, University Hospital, Montpellier, Francia

Peter Vowden

Consultant in General Surgery, Department of Vascular Surgery, Gran Bretagna

Ulrich E Ziegler

Senior Consultant and Plastic Surgeon, Department of Plastic and Hand Surgery, University of
Würzburg, Germania

RESPONSABILE PROGETTI EDITORIALI

Kathy Day

SOTTOREDATTORE

Ann Shuttleworth

DESIGNER

Jane Walker

PRODUZIONE

First Image, RU

STAMPATO DA

Viking Print Services, RU

DIRETTORE EDITORIALE

Jane Jones

TRADUZIONE EDIZIONI IN LINGUA STRANIERA

Alden Translations, Oxford, RU

PUBBLICATO DA MEDICAL EDUCATION PARTNERSHIP LTD

53 Hargrave Road, Londra N19 5SH, RU

Tel: +44(0)20 7561 5400 E-mail: info@mep ltd.co.uk

EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION

Segreteria: PO BOX 864, Londra SE1 8TT, RU

Tel: +44 (0)20 7848 3496 www.ewma.org

Preparazione del letto delle ferite nella pratica clinica

M Romanelli

Negli ultimi dieci anni diverse tecnologie innovative hanno offerto nuove possibilità nel trattamento delle ulcere croniche di difficile guarigione. Nonostante l'introduzione di queste terapie tecnologicamente avanzate, la consapevolezza su come trattare correttamente le ulcere, particolarmente in relazione alla preparazione del letto delle ferite, non è però così diffusa come potrebbe sembrare. Inoltre, anche se sia medici che infermieri hanno ottenuto direttive sui trattamenti standard e sulla gestione delle ulcere, frequentemente non le adottano o considerano esclusivamente gli aspetti individuali, come la pulizia e la ricerca di segni di infezione. Il trattamento delle ulcere, tuttavia, richiede un approccio completo che garantisca una eccellente preparazione del letto delle ferite che miri alla guarigione naturale e tenda a ottenere i massimi benefici dai prodotti avanzati attualmente disponibili. Di recente acquisizione, il concetto di preparazione del letto delle ferite ha assunto un impatto significativo sulla gestione delle lesioni croniche della pelle. Per poter applicare questo concetto in clinica nel modo migliore, è stato introdotto l'acronimo TIME, presentato nel presente mezzo come una struttura dinamica per identificare gli elementi necessari a realizzare un'efficace preparazione del letto di ferita: gestione della necrosi (ricerca di tessuto necrotico o non vitale), controllo dell'infiammazione e dell'infezione, bilanciamento dell'umidità, stimolazione del bordo epiteliale (epidermide, progressione del bordo).

Il più recente documento prodotto dalla European Wound Management Association (EWMA) intende esplorare i componenti individuali di TIME, analizzando le diverse forme di ulcere croniche ed evidenziando i problemi collegati.

Nel primo articolo, Falanga delinea la struttura TIME e illustra come il meccanismo di base della riparazione tissutale rappresenti il punto iniziale della corretta interpretazione del concetto di wound bed preparation (preparazione del letto di ferita) in diverse ulcere croniche. L'Autore sottolinea come la struttura e il progresso dei principi individuali di TIME in relazione ad una corretta gestione delle ferite non sia lineare, seguendo, piuttosto, una tendenza dinamica che può avere un rapido sviluppo.

Edmonds, Foster e Vowden analizzano il concetto di preparazione del letto delle ferite, applicato a ulcere del piede diabetico, evidenziando che in prima istanza è essenziale ridistribuire il carico e la pressione sull'arco, migliorando e mantenendo una buona perfusione del tessuto vascolare, monitorando costantemente la condizione gluco-metabolica del paziente. Uno sbrigliamento chirurgico frequente e un costante monitoraggio dell'infiammazione della ferita e delle potenziali complicazioni a causa di infezione sono necessari applicando queste misure. Tuttavia, nel caso di ulcere venose, esaminate nel terzo articolo di Moffatt, Morison e Pina, la gestione dell'essudato rappresenta la componente principale, mentre la gestione del tessuto e il controllo dell'infezione sono meno importanti.

Questo documento EWMA illustra i vantaggi dell'applicazione della wound bed preparation (preparazione del letto di ferita) a diversi tipi di ulcere cutanee. La struttura TIME nella sua completezza, consente ai medici di razionalizzare il trattamento di ferite croniche, con vantaggio per i pazienti. La wound bed preparation è un pre-requisito di ogni tecnica e di ogni approccio terapeutico e costituisce un modello che ci consente di analizzare e di concettualizzare i fattori che contribuiscono alla guarigione delle ferite. Inoltre, si rifletterà sul futuro della ricerca e della medicina clinica.

La gestione delle ulcere cutanee ha fatto rapidi progressi negli ultimi 20 anni e si svilupperà ulteriormente grazie al progresso tecnologico e ad una maggiore consapevolezza dell'aspetto eziopatogenico di ferite difficili da guarire. I medici e gli infermieri devono acquisire una maggiore conoscenza dei principi di base di un corretto trattamento locale delle ulcere cutanee, al fine di ottenere i massimi benefici attraverso l'introduzione di nuovi trattamenti e di nuove tecnologie. Studiando accuratamente la wound bed preparation e la struttura TIME nel dettaglio, saremo in grado di sviluppare una strategia a lungo termine, che ci consentirà di superare con successo gli ostacoli che rallentano il processo di guarigione delle ulcere cutanee.

Wound bed preparation: i principi scientifici applicati alla pratica clinica

V Falanga

INTRODUZIONE

Nuove recenti scoperte di biologia molecolare hanno migliorato la comprensione dei meccanismi di guarigione delle ferite e hanno portato alla realizzazione di nuove tecniche di trattamento delle lesioni. Terapie avanzate come l'uso dei fattori di crescita¹, la coltura di cellule *in vitro*² e lo sviluppo di tessuto bio-ingegnerizzato³ hanno migliorato queste opportunità. La wound bed preparation o preparazione del letto di ferita, suggerisce agli operatori un approccio completo alla gestione del paziente con lesioni cutanee, rimuovendo le barriere locali alla guarigione e stimolando i processi di riparazione tissutale, in modo da trarre il massimo beneficio da queste tecniche innovative. Il presente documento descrive come i componenti della wound bed preparation sono applicati nella pratica clinica.

COMPONENTI DELLA WOUND BED PREPARATION

La preparazione del letto di ferita offre nuove opportunità per il trattamento delle ferite croniche⁴. Queste opportunità interessano gli aspetti di base del trattamento delle lesioni croniche come il controllo delle infezioni, l'eliminazione del tessuto necrotico, la gestione dell'essudato e altri aspetti più complessi come ad esempio le alterazioni fenotipiche cellulari lesionali. Queste alterazioni sono responsabili della senescenza delle cellule all'interno e attorno alla ferita e della loro mancata risposta a determinati trattamenti. Per ricostruire la struttura dermica è necessario, "re-ingegnerizzare" ferite croniche mediante l'impiego di opportuni interventi (p.e. terapia cellulare).

Esistono quattro importanti aree cliniche da considerare nella preparazione del letto delle ferite, relative alle corrispondenti anomalie patofisiologiche sottostanti. La conoscenza ed il ricordo di queste aree permettono all'operatore un approccio completo al trattamento delle ferite croniche, diverso da quello impiegato nel trattamento delle lesioni acute. Sulla base dei lavori dell'International Wound Bed Preparation Advisory Board⁵, è stato coniato un acronimo TIME⁶, utilizzando i nomi inglesi dei componenti da considerare. Al fine di massimizzare il valore dell'acronimo fra le diverse discipline e lingue, l'EWMA wound bed preparation editorial advisory board ha ulteriormente sviluppato i termini (tabella 1).

L'acronimo TIME permette di realizzare un'ottima wound bed preparation, riducendo edema ed essudato, controllando la carica batterica e cosa importante, correggendo le anomalie che concorrono a una guarigione non corretta. Il tutto per facilitare il fisiologico processo di guarigione.

La struttura TIME non è "lineare"; durante il processo di guarigione dovranno essere considerati diversi elementi della struttura. La figura 1 mostra l'applicazione di TIME nella pratica, utilizzando l'esempio di una ferita aperta, cronica, a lenta guarigione. Inoltre, gli operatori possono utilizzare la struttura TIME per la valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici. Uno solo di essi può interessare più di un elemento della struttura, per es. lo sbrigliamento non rimuoverà solo il tessuto necrotico, ma ridurrà anche la carica batterica.

Trattamento del tessuto necrotico/non vitale

La presenza di tessuto necrotico o devitalizzato è comune nelle ferite croniche e la sua rimozione determina molti effetti benefici. Il tessuto non vascolarizzato, i batteri e le cellule fenotipicamente alterate (carica cellulare) che impediscono la guarigione vengono

Tabella 1 | **Evoluzione della struttura TIME**

Acronimo TIME	Termini proposti dall'Advisory Board EWMA
T = Tessuto non vitale o carente	Trattamento del tessuto
I = Infezione o infiammazione	Controllo dell'infezione e dell'infiammazione
M = Macerazione o secchezza (Squilibrio dei fluidi)	Bilancio dei fluidi
E = Epidermide (Margini non proliferativi o sottominati)	Margini epiteliali in attiva proliferazione

Professor of Dermatology and Biochemistry, Boston University, Chairman and Training Program Director, Roger Williams Medical Centre, Providence, Rhode Island, USA.

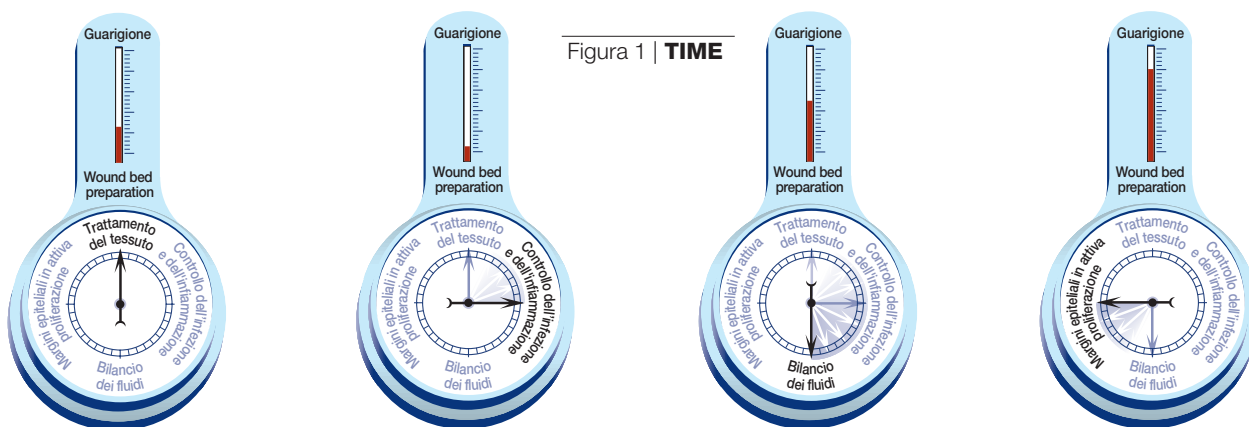


Figura 1 | TIME

1a | Rappresenta una ferita aperta cronica a lenta guarigione, coperta da tessuto necrotico che rende necessario lo sbrigliamento

1b | La ferita è peggiorata, colonizzata o infetta, con rallentamento della guarigione. È necessario l'impiego di agenti antimicrobici o ulteriore sbrigliamento

1c | A seguito di infezione e/o infiammazione, la ferita produce più essudato e l'attenzione deve essere focalizzata sul ripristino del bilancio dei fluidi

1d | Dopo la risoluzione della colonizzazione o dell'infezione e dopo il ripristino del bilancio dei fluidi, l'attenzione deve essere focalizzata sulla proliferazione e migrazione epiteliale (bordi)

rimossi, creando un ambiente che stimola la crescita di tessuto sano. Alla luce di recenti studi sulla senescenza di alcune cellule presenti nelle ferite e sulla loro mancata risposta a taluni segnali⁵, appare particolarmente importante intervenire con lo sbrigliamento che rimuove la carica cellulare e consente di creare un ambiente che faciliti la guarigione. In modo dissimile di quanto avviene nelle ferite acute, che in genere richiedono un solo intervento di sbrigliamento, le ferite croniche possono richiedere uno sbrigliamento ripetuto (debridement di mantenimento).

Controllo dell'infezione e dell'infiammazione

Le ferite croniche sono frequentemente colonizzate da batteri o funghi. Ciò, in parte, è dovuto al fatto che queste ferite rimangono aperte per lunghi periodi di tempo, ma anche a causa di altri fattori, come cattiva circolazione, ipossia e processi patologici sottostanti⁷. Esistono incertezze sul fatto che un'infezione conclamata debba essere trattata immediatamente e in modo aggressivo. L'evidenza dimostra che una carica batterica $>10^6$ organismi per grammo di tessuto, limita seriamente la guarigione⁸, anche se il motivo è poco chiaro.

Recentemente è stato evidenziato un crescente interesse per la possibile correlazione tra presenza di biofilm nelle ferite croniche e loro mancata guarigione o riacutizzazione. I biofilm sono colonie batteriche rivestite e protette da uno strato di polisaccaridi, che le rende più resistenti all'azione degli antimicrobici⁹. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per definire meglio il ruolo dei biofilm nel ritardo di guarigione delle ferite croniche.

Bilancio dei fluidi

Una delle più interessanti scoperte degli ultimi 50 anni^{10,11} è stata l'importanza dell'ambiente umido nella stimolazione dei processi di riepitelizzazione delle lesioni; ciò ha permesso il successivo sviluppo di una vasta gamma di medicazioni che creano un microclima umido e favoriscono pertanto la "guarigione attraverso il controllo dell'idratazione"¹². La maggior parte dei dati di letteratura relativi alla guarigione in ambiente umido è stata ottenuta in lavori sperimentali condotti sulle ferite acute, e subito traslati ed applicati alle ferite croniche. Contrariamente all'opinione generale, il mantenere umida la ferita non aumenta la quota di infezioni^{13,14}.

Non è ancora chiaro se la funzione principale delle medicazioni che trattengono l'essudato è quella di mantenere i fluidi a contatto con la ferita o invece quella di trattenerli completamente all'interno della medicazione stessa. Uno dei motivi di questa incertezza è che i fluidi presenti nella ferita sembrano avere proprietà diverse nelle ferite acute e in quelle croniche. Per esempio, l'essudato delle ferite acute stimola la proliferazione *in vitro* di fibroblasti, cheratinociti e di cellule endoteliali^{15,16}. Contrariamente, l'essudato presente nelle ferite croniche blocca la proliferazione cellulare e l'angiogenesi¹⁷, oltre a contenere quantità eccessive di metalloproteinasi della matrice (MMP)^{18,19}, in grado di degradare le proteine della matrice extracellulare, comprese fibronectina e vitronectina¹⁹. Non vi è

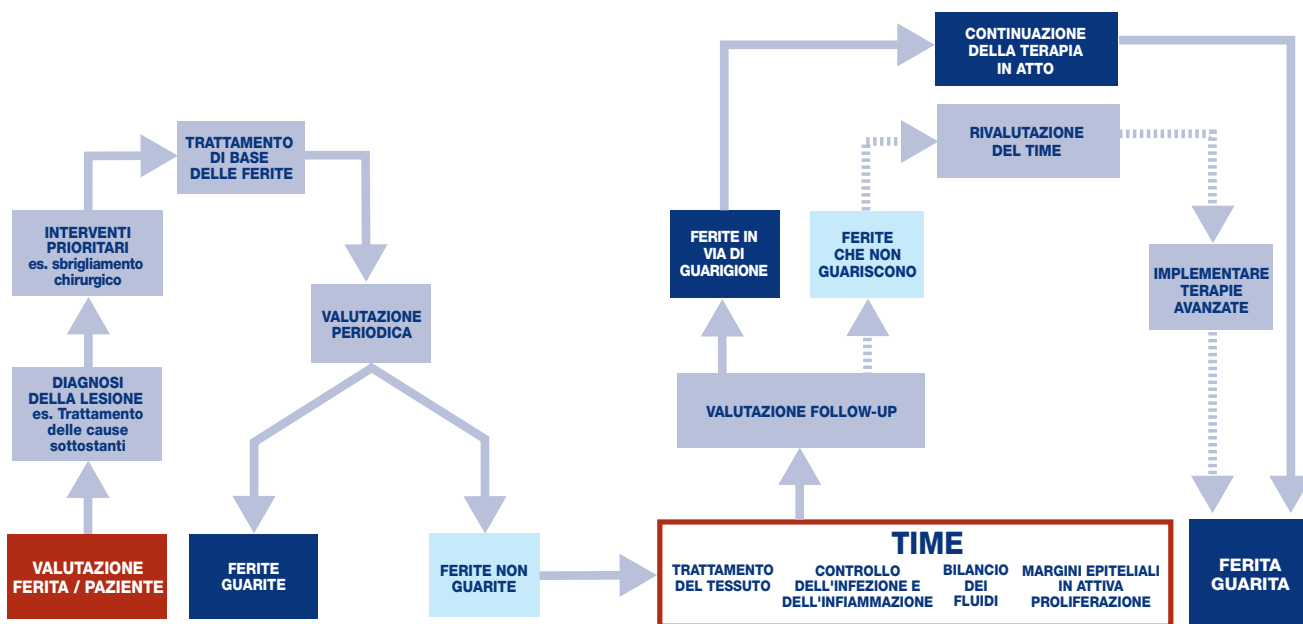


Figura 2 | **Flow chart che illustra l'applicazione clinica della wound bed preparation**

dubbio che alcune MMP giochino un ruolo fondamentale nella guarigione delle ferite – p.e. la collagenasi interstiziale (MMP-1) è determinante per la migrazione dei cheratinociti²⁰. Tuttavia, è stato suggerito che l'attività eccessiva (o la cattiva distribuzione) di altri enzimi (MMP-2, MMP-9) rallenta la guarigione²¹.

Non è necessario che l'eccesso di essudato presente nella ferita contenga MMP attivate in modo anomalo o inadeguato per essere dannoso. I normali componenti del plasma, se costantemente presenti, possono favorire, secondo una recente teoria, un "intrappolamento dei fattori di crescita". Questa ipotesi, riferita a problemi di guarigione delle ulcere venose, può essere estesa anche a diverse ferite croniche. Si ipotizza che talune macromolecole e i fattori di crescita vengano legati o 'intrappolati' nei tessuti, determinando la mancata disponibilità dei mediatori importanti, comprese le citochine²². L'intrappolamento dei fattori di crescita e delle citochine, oltre che del materiale della matrice, in modo limitato, può scatenare una cascata di eventi patogenici che possono essere modulati in maniera importante dalle medicazioni.

Margini epiteliali in attiva proliferazione

Una guarigione efficace comporta il ripristino dell'integrità e della funzionalità della cute. Tuttavia, il processo di riepitelizzazione può essere ostacolato in modo indiretto, grazie ad alterazioni della matrice cellulare o ischemia che inibiscono la migrazione dei cheratinociti, o in modo diretto, a causa di difetti della regolazione, o di una alterata mobilità o adesione dei cheratinociti.

Alterazioni cellulari della epitelizzazione

Il processo di guarigione delle lesioni cutanee consiste di fasi ben definite. Tuttavia, esse non vengono temporalmente rispettate nella guarigione delle ferite croniche. Per esempio, è stato evidenziato che alcune ulcere diabetiche sono "bloccate" nella fase proliferativa. Evidenze sperimentali confermano infatti, che il metabolismo alterato di determinate proteine della matrice, compresa la fibronectina, influiscono sull'accumulo e sul rimodellamento delle ulcere del piede diabetico²³.

Sono sempre più numerose le evidenze che legano alterazioni fenotipiche delle cellule epidermiche presenti ai margini della lesione con la loro ridotta capacità di proliferazione e migrazione²⁴. Quanto queste alterazioni fenotipiche siano dovute a fenomeni di senescenza dei cheratinociti non è noto; in ogni caso sembra essere alterata la risposta dei fibroblasti delle ulcere diabetiche ai fattori di crescita, e ciò rende necessario l'intervento in sequenza di diversi fattori di crescita²⁴. Osservazioni simili sono state effettuate anche per altri tipi di ferite croniche. Per esempio, i fibroblasti di ulcere venose e da pressione, possiedono una ridotta capacità proliferativa correlata ad una difficoltà di guarigione²⁵⁻²⁷ e ad una minore risposta del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF)²⁸. Non è

PUNTI CHIAVE

1. La preparazione del letto della ferita non è un concetto "statico", ma in continua e rapida evoluzione.
2. Esistono quattro fattori nella preparazione del letto di ferita, che interessano le diverse anomalie patofisiologiche alla base delle ferite croniche.
3. La struttura TIME può essere utilizzata per l'applicazione in clinica dei principi della wound bed preparation.

noto se questa anomalia fenotipica delle cellule lesionali si osservi solo *in vitro* o se assuma una reale importanza nel causare un ritardo di guarigione delle ferite stesse.

Circolazione alterata e ipossia

Esistono sostanziali evidenze a sostegno che ridotte pressioni parziali di ossigeno a livello cutaneo sono correlate ad una difficoltà di guarigione²⁹. Occorre tener presente che l'ischemia non è sinonimo di ipossia. È interessante notare che bassi livelli di pressione dell'ossigeno possono stimolare la proliferazione dei fibroblasti e la crescita clonale, migliorando effettivamente la trascrizione e la sintesi di diversi fattori di crescita^{30,31}. È possibile che una ridotta pressione parziale di ossigeno, conseguente alla lesione, funga da potente stimolo "attivatore", mentre un'ipossia prolungata, come nelle ferite croniche, porti all'insorgenza di diverse anomalie, come la formazione di cicatrici e fibrosi³² o ad un ritardo nella migrazione dei margini epiteliali e nel ripristino della funzionalità epiteliale.

CONCLUSIONE

Lo schema TIME vuole correlare le anomalie patogenetiche sottostanti alla difficoltà di guarigione con l'utilizzo di terapie e procedure attuali. La preparazione del letto delle ferite non deve essere vista esclusivamente come una proposta a sé ma deve essere inquadrata in un approccio olistico al paziente con lesioni cutanee, approccio che tenga conto anche degli aspetti psicosociali del paziente e delle cause sottostanti correlate (figura 2). Alla luce di questo criterio, se tutti gli elementi dello schema TIME verranno correttamente considerati e eseguiti, aumenteranno le probabilità di guarigione di molte ferite.

È necessario avere a volte una maggiore audacia terapeutica e una delle responsabilità dei medici è quella di riconoscere il momento di utilizzare nuovi interventi terapeutici per accelerare la guarigione.

Sono stati compiuti considerevoli progressi nel campo della terapia delle lesioni cutanee e la ricerca propone continuamente nuovi prodotti. La speranza è che queste continue innovazioni, unite ad un trattamento efficace delle ferite, contribuiscano a un sempre maggior successo nella guarigione delle ferite croniche.

Riferimenti bibliografici

- Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324(7330): 160-163.
- Navsaria HA, Myers SR, Leigh IM, McKay IA. Culturing skin *in vitro* for wound therapy. *Trends Biotechnol* 1995; 13(3): 91-100.
- Boyce ST. Design principles for composition and performance of cultured skin substitutes. *Burns* 2001; 27(5): 523-533.
- Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 347-352.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11(2): Suppl S1-28.
- Flanagan M. *The Philosophy of Wound Bed Preparation in Clinical Practice*. Smith and Nephew Medical, 2003.
- Hunt TK, Hopf HW. Wound healing and wound infection: what surgeons and anesthesiologists can do. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 587-606.
- Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 637-650.
- Zegans ME, Becker HI, Budzik J, O'Toole G. The role of bacterial biofilms in ocular infections. *DNA Cell Biol* 2002; 21(5-6): 415-420.
- Winter G. Formation of scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-294.
- Hinman CAMH. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200: 377-378.
- Ovington LG. Wound care products: how to choose. *Adv Skin Wound Care* 2001; 14(5): 259-264.
- Hutchinson JJ. Infection under occlusion. *Ostomy Wound Manage* 1994; 40(3): 28-30, 32-33.
- Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. *J Hosp Infect* 1991; 17(2): 83-94.
- Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, et al. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(6 Pt 1): 1054-1058.
- Schaffer MR, Tantry U, Ahrendt GM, et al. Stimulation of fibroblast proliferation and matrix contraction by wound fluid. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29(1): 231-239.
- Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1: 181-186.
- Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101(1): 64-68.
- Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-452.
- Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, et al. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol* 1997; 137(6): 1445-1457.
- Yager DR, Zhang LY, Liang HX, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743-748.
- Falanga V, Eaglstein WH. The 'trap' hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993; 341(8851): 1006-1008.
- Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998; 111(5): 850-857.
- Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, et al. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res* 1999; 291(2-3): 93-99.
- Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen* 1998; 6(2): 135-141.
- Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg* 2001; 33(6): 1206-1211.
- Kim B-C, Kim HT, Park SH, et al. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF-β Type II receptor expression. *J Cell Physiol* 2003; 195: 331-336.
- Agren MS, Steenfors HH, Dabelsteen S, et al. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112(4): 463-469.
- Fife CE, Buyukcakir C, Otto GH, et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen* 2002; 10(4): 198-207.
- Kourembanas S, Hannan RL, Faller DV. Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor-B chain gene in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1990; 86(2): 670-674.
- Falanga V, Qian SW, Danielpour D, et al. Hypoxia upregulates the synthesis of TGF-beta 1 by human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 97(4): 634-637.
- Falanga V, Zhou L, Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF-beta1. *J Cell Physiol* 2002; 191(1): 42-50.

Wound bed preparation nelle ulcere del piede diabetico

M Edmonds¹, AVM Foster², P Vowden³

INTRODUZIONE

La conoscenza dei processi coinvolti nella preparazione del letto di ferita, ha influenzato per un certo periodo, il trattamento delle ulcere del piede diabetico. Esse si manifestano quando una ferita acuta, causata in genere da traumi, degenera in una ferita cronica a causa di fattori estrinseci ed intrinseci. Il presente documento utilizza il concetto di preparazione del letto di ferita e la struttura TIME (trattamento del tessuto necrotico/non vitale, controllo dell'infezione e dell'infiammazione, bilancio dei fluidi (essudato) e margini epiteliali in attiva proliferazione) per descrivere l'approccio terapeutico a queste ulcere, allo scopo di creare un letto di ferita ben vascularizzato, cute perilesionale integra, bordo epiteliale in crescita, che progredisce verso la guarigione, cicatrice finale stabile.

PRIMA DEL TIME

Le ulcere del piede diabetico richiedono una gestione multidisciplinare integrata e programmata, che prenda in considerazione il paziente nel suo complesso ovvero associ un trattamento efficace delle ferite con lo scarico della pressione dell'arto e con il controllo del diabete. Il problema è unico, poichè ad esempio l'importanza del diabete si estende al di là del controllo della glicemia, ma coinvolgerà anche la sintesi proteica, la funzionalità dei globuli bianchi, il trasporto dell'ossigeno e la disponibilità e l'utilizzo dei fattori di crescita¹. Queste complicazioni comprendono un cattivo controllo della glicemia, un'esacerbazione della neuropatia, cheiroartropatia (alterazioni diabetiche della pelle e delle articolazioni) e malattia vascolare periferica. La soppressione della funzione dei neutrofili aggrava ulteriormente la situazione, aumentando il rischio di infezione.

Nel trattamento delle ulcere del piede diabetico, è necessario definire la fisiopatologia di base al fine di identificare se esiste evidenza di neuropatia periferica e/o malattia vascolare periferica (ischemia). Le cause di natura fisica, sottostanti alla ferita, devono essere identificate e se possibile, eliminate o corrette. Inoltre, occorre considerare tre elementi di base:

- Controllo della pressione: scarico e redistribuzione del peso e/o rimozione del callo
- Ripristino o mantenimento del flusso sanguigno
- Controllo metabolico.

Senza tenere in considerazione i predetti elementi, il trattamento delle ferite verosimilmente fallirà e il paziente andrà incontro a un aumentato rischio di amputazione o di ulcere ricorrenti. È necessario anche informare adeguatamente il paziente in modo che comprenda lo scopo del trattamento.

TRATTAMENTO DEL TESSUTO Debridement chirurgico

Il piede diabetico non deve presentare tessuto necrotico e lo sbrigliamento riveste una grande importanza nel trattamento delle ulcere del piede diabetico. Lo sbrigliamento ha diverse funzioni: rimuovere il tessuto necrotico e il callo, ridurre la pressione, consentire un'ispezione completa della ferita, facilitare il drenaggio e stimolare la guarigione. Gli studi di Steed *et al*² hanno confermato che i pazienti con ulcere diabetiche neuropatiche che si sottoponevano a regolare curettage stavano meglio di quelli che si sottoponevano meno frequentemente al trattamento.

Ad eccezione di ulcere che necessitano di uno sbrigliamento esteso effettuato da un chirurgo, in anestesia generale, il gold standard è costituito dal curettage. In questo modo è possibile rimuovere il tessuto non vitale dalla lesione del piede, stimolare il letto della ferita, "trasformando" di fatto una ferita cronica in una ferita acuta³. Un regolare curettage può essere utile per prevenire che la lesione "si cronicizzi".

È importante riconoscere le caratteristiche del tessuto della ferita per effettuare lo sbrigliamento in modo sicuro ed efficace. Il tessuto sano si presenta rosa o rosso, oltre che brillante e levigato con "rosette" sulla superficie, si può osservare la crescita del nuovo epitelio sul bordo della ferita con un colore rosa o bianco perla. Il tessuto non vitale può essere:

1. Consultant Physician, Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Trust, Londra, RU.

2. Lead Clinical Specialist Podiatrist, Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Trust, Londra, RU.

3. Consultant in General Surgery, Department of Vascular Surgery Bradford Royal Infirmary, Bradford, RU.

INDICATORI DI INFEZIONE NELLE ULCERE DEL PIEDE DIABETICO

- Base dell'ulcera grigio-giallastra.
- Colore bluastrò dei tessuti circostanti
- Fluttuazione (morbidezza) o crepitio (rumori crepitanti) alla palpazione
- Essudato purulento
- Desquamazione dell'ulcera e dei tessuti circostanti
- Fistole con esposizione dell'osso
- Formazione di ascesso
- Odore
- Degenerazione della ferita
- Guarigione ritardata

Nota: i segni classici di infezione (dolore, calore e pus) possono essere assenti o di intensità ridotta in caso di neuropatia sensoria e/o ischemia

- Giallo, grigio, blu, marrone o nero
- Avere una consistenza soffice o vischiosa
- Formare un'escara dura di consistenza simile al cuoio.

Lo sbrigliamento è indicato nel caso di eccesso di callo, cicatrice, tessuto fibroso e ovviamente di tessuto non vitale. Tuttavia, è importante non esagerare nella quantità di tessuto rimosso. Una rimozione eccessiva prolungherà il processo di guarigione, mentre se sarà insufficiente, la ferita tenderà a cronicizzare.

È importante essere in grado di distinguere chiaramente la differenza fra un piede affetto da neuropatia diabetica, con buona circolazione e un piede diabetico neuroischemico, in cui la circolazione è insufficiente. Può essere utile, in questi casi, intervenire sulle ulcere neuropatiche operando un debridement chirurgico aggressivo per rimuovere il callo, le croste e il tessuto non vitale. Non bisogna dimenticare però che lo sbrigliamento deve essere effettuato con assoluta cautela, per minimizzare il danno dei tessuti vitali. Il curettage chirurgico può inoltre aiutare a prevenire o a gestire l'infezione, mediante ad esempio la rimozione delle fistole, la rimozione del tessuto infetto e il drenaggio delle cavità riempite di liquido.

Nel piede neuropatico, la necrosi umida causata da infezione può essere trattata con antibiotici i.v. e sbrigliamento chirurgico. Questo approccio può essere utilizzato nel piede neuroischemico, ma se l'ischemia è severa deve essere ripristinata la rivascolarizzazione. Se essa non è possibile, è consigliabile evitare l'intervento chirurgico a meno che non sia indispensabile. Dovrebbe essere fatto un tentativo per convertire la necrosi umida in necrosi secca, utilizzando antibiotici i.v. e intraprendendo un adeguato trattamento locale della ferita, p.e. utilizzando prodotti a base di iodio⁴. In alcuni casi si forma un'escara secca, che può procedere fino al distacco spontaneo.

Terapia con larve

Anche se il debridement chirurgico costituisce il gold standard nel trattamento delle lesioni del piede diabetico, un'alternativa potrebbe essere costituita dalle larve di calliforide se il paziente mostra scarsa tolleranza al dolore o non esprime preferenza all'intervento chirurgico. Esse infatti sono in grado di rimuovere in modo relativamente rapido e non traumatico il materiale necrotico⁵. Inoltre possono essere utilizzate per rimuovere lo slough nelle ulcere dolorose del piede neuroischemico. Non sono però consigliate come unico intervento per lo sbrigliamento del piede neuropatico, poiché non rimuovono il callo, fatto essenziale per la guarigione. Tuttavia è possibile che riducano la carica batterica.

CONTROLLO DELL'INFEZIONE E DELL'INFIAMMAZIONE

L'infezione è un evento pericoloso per i pazienti con piede diabetico, poiché essi sono immunocompromessi (pazienti ad alto rischio) o hanno un cattivo controllo metabolico, dovuto ad una funzionalità alterata dei globuli bianchi. In molti casi, si può arrivare a un'amputazione importante⁶. Gli stafilococchi e gli streptococchi sono i patogeni più comuni, sebbene gli organismi gram-negativi e anaerobi sono presenti in ca. il 50% dei pazienti, e l'infezione è spesso polimicrobica⁷. Anche le specie batteriche non patogene, come ad esempio i batteri commensali della pelle, possono essere causa di vera infezione e quindi di gravi danni nei pazienti con piede diabetico, a causa della flora mista e la risposta immunitaria carente in questi pazienti.

La relazione organismo ospite-batteri è molto complessa e in "equilibrio" precario; se infatti molte ferite sono colonizzate da una popolazione batterica stabile, è sufficiente un lieve aumento della carica batterica per rallentare la guarigione. Se la carica batterica aumenta ulteriormente, può svilupparsi un'infezione con eventuale produzione di essudato. I segni di infiammazione e di infezione sono assenti o ridotti o mascherati in molti pazienti diabetici, ad esempio quelli con grave neuropatia in cui la sensazione di dolore è assente e/o in cui l'apporto di sangue al piede è carente.

Cellulite e osteomielite

La cellulite comprende diverse condizioni patologiche della cute, come l'infezione locale, la formazione di slough e la compromissione dei vasi del derma con conseguente inadeguato apporto di ossigeno ai tessuti molli e conseguente colorito bluastrò.

Quando l'infezione si diffonde, si manifesta un ampio ed intenso eritema, gonfiore e linfangite. La linfadenite regionale può manifestarsi con malessere, sintomi "simil-influenzali" e rigidità. Il dolore pulsante, in genere, indica presenza di pus nei tessuti, ma questi sintomi spesso sono assenti nel paziente con piede neuropatico. La palpazione

**Gestione della
carica batterica**

**CRITERI PER LA
PROTEZIONE DELLE
ULCERE**

- Proteggere la ferita da stimoli dannosi
- Prevenire l'infestazione da insetti
- Mantenere calda la ferita
- Proteggere la ferita da traumi meccanici
- Ridurre il rischio di infezione

dell'arto può rivelare "fluttuanza" (una sensazione di saturazione soffice) o "crepitio" (una sensazione di rumore crepitante), che suggeriscono la presenza di ascesso. Spesso nell'ulcera e nel tessuto sottocutaneo perilesionale è presente una necrosi diffusa che deve essere digerita ed eliminata.

La presenza di osteomielite può essere confermata se inserendo un probe sterile nell'ulcera, si arriva a contatto con la parte ossea del piede. Nelle fasi iniziali le radiografie ossee possono apparire normali e la perdita localizzata della densità ossea può non essere manifesta fino al 14 giorno.

La terapia antimicrobica topica può essere effettuata mediante l'utilizzo di prodotti per la detersione oltre che di antimicrobici e eventualmente di antibiotici sistemici. La soluzione fisiologica è un ottimo prodotto per la detersione poiché non interferisce con i campioni microbiologici e non danneggia il tessuto di granulazione⁸. Gli agenti detergenti a base di cetrimide non sono raccomandati in quanto la loro azione citotossica può impedire la guarigione⁸. Gli antimicrobici maggiormente utilizzati sono in genere:

- Lo iodio, efficace nei confronti di un ampio spettro di microrganismi. Stanno ricevendo sempre maggior consenso, nelle ulcere del piede diabetico⁴, le formulazioni a rilascio lento di iodio poiché sono efficaci antisettici e non interferiscono negativamente con i processi di guarigione
- I composti a base di argento sono anch'essi molto utilizzati e possono presentarsi come sulfadiazina d'argento o come medicazioni impregnate di argento. L'argento è un efficace antisettico e ha dimostrato di essere efficace *in vitro* contro lo *Staphylococcus aureus* in particolare lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e lo *Pseudomonas*⁹
- La mupirocina è attiva nei confronti di infezioni sostenute da germi gram-positivi, compresi MRSA. Il suo impiego è limitato a 10 giorni e non deve essere utilizzata nella profilassi delle infezioni⁸.

Il trattamento antibiotico sistemico è sempre indicato in presenza di cellulite, linfangite e osteomielite. Le infezioni del piede neuroischemico sono in genere più gravi di quelle del piede neuropatico sostenuto da una buona circolazione. Un tampone positivo di un'ulcera di piede neuroischemico, pertanto, ha implicazioni più gravi e indirizza con maggiori probabilità al trattamento antibiotico.

Principi generali di trattamento della carica batterica

I segni iniziali di infezione richiedono la prescrizione di antibiotici ad ampio spettro e la necessità di un esame colturale

È necessario effettuare tamponi profondi o prelievi di tessuto dall'ulcera prima dello sbrigliamento iniziale

Il tampone colturale deve essere effettuato ad ogni visita di controllo se esiste sospetto di infezione

I pazienti diabetici rispondono scarsamente alla sepsi, pertanto occorre prestare attenzione anche ai batteri commensali poiché possono causare gravi danni ai tessuti

Anche i batteri gram-negativi isolati da un tampone non devono essere sottovalutati

In presenza di febbre e di tossicità sistemica devono essere effettuate emocolture

La ferita deve essere ispezionata regolarmente in relazione a segni di infezione

I microbiologi hanno un ruolo fondamentale; i risultati degli esami di laboratorio devono essere utilizzati come guida per la scelta degli antibiotici da utilizzare

Un intervento chirurgico precoce è importante in presenza di infezioni severe o in caso di formazione di ascesso

**BILANCIO DEI
FLUIDI**

Il bilancio dei fluidi nella lesione e attorno ad essa è un obiettivo importante e deve essere collegato ad un programma di trattamento generale. L'importanza della guarigione in ambiente umido non è stata ancora chiaramente provata nelle ulcere del piede diabetico e si dibatte vivacemente sul fatto che l'umidità è inadeguata, p.e. nelle ulcere neuroischemiche se è stato deciso di mummificare il dito o l'ulcera. Un'idratazione eccessiva può inoltre macerare la cute plantare e ridurre la sua efficacia come barriera batterica.

Non esistono valide evidenze sulla maggior efficacia di una medicazione rispetto a un'altra sul piede diabetico. Ciò che invece è utile è che la medicazione sia facile da

rimuovere, sia assorbente e in grado di regolare la pressione durante la deambulazione, senza alterarsi.

Se possibile, la medicazione deve essere rimossa ogni giorno da personale esperto, per ispezionare la ferita e verificarne le condizioni, soprattutto nel paziente senza più sensibilità al dolore. La medicazione di copertura della lesione deve essere preferibilmente sterile e non aderente.

MARGINI EPITELIALI IN ATTIVA PROLIFERAZIONE

È importante che il bordo delle ulcere neuropatiche venga pulito e che tutte le parti callose, l'essudato secco, le escare, le parti necrotiche e i tessuti non vitali vengano sbrigliati, rimuovendo in tal modo le potenziali barriere fisiche che impediscono la proliferazione e migrazione epiteliale nel letto dell'ulcera. In pazienti con ulcere o dita necrotiche, la zona di necrosi adiacente al tessuto sano frequentemente crea problemi: infatti nella linea di demarcazione fra la gangrena e il bordo del tessuto vitale si instaura frequentemente infezione⁸. Ciò è dovuto ai detriti cellulari che si accumulano in questa sede e che coprono la cute sana, macerandola e rendendola suscettibile alle infezioni. Problemi simili possono essere osservati quando un dito sano viene a contatto con un dito gangrenoso; il primo si macera nel punto di contatto e poi si infetta. È probabile che il processo di guarigione possa essere stimolato mediante lo sbrigliamento del bordo della lesione e prevenendo il contatto fra tessuto sano e gangrenoso, mediante l'utilizzo di medicazioni asciutte interposte fra le dita.

Il "die-back" è simile a quanto detto sopra, ma costituisce una risposta anomala ad un debridement chirurgico troppo aggressivo che vede coinvolta la necrosi sul bordo della ferita e il tessuto precedentemente sano. L'esperienza clinica suggerisce che si tratta di un problema riguardante in modo particolare i pazienti con severa neuropatia o insufficienza renale allo stadio terminale.

La crescita dei margini epiteliali, oltre a problemi specifici dei bordi stessi, può essere influenzata da fattori estrinseci e intrinseci. I fattori estrinseci comprendono traumi ripetuti (non avvertiti a causa della neuropatia), ischemia e cattivo controllo metabolico, mentre i fattori intrinseci comprendono deficienza dei fattori di crescita, componenti anomali della matrice extracellulare con eccesso di proteasi e attività fibroblastica ridotta.

Trattamento dei fattori estrinseci

Nel piede neuropatico, l'obiettivo del trattamento è la redistribuzione della pressione plantare, anche mediante applicazione di plantari, scarpe ortopediche o imbottiture¹⁰. Nel piede neuroischemico invece lo scopo è la protezione dei margini "vulnerabili" del piede, dove le ulcere generalmente si sviluppano, attraverso rivascolarizzazione e redistribuzione della pressione. Grucce, sedie a rotelle e stecca di Zimmer possono essere utili a supportare il carico in pazienti neuropatici e neuroischemici.

Ischemia può essere trattata mediante angioplastica o bypass arterioso¹¹. Se le lesioni sono troppo estese per l'intervento di angioplastica, può essere preso in considerazione il bypass arterioso se le ulcere non rispondono ovviamente al trattamento conservativo¹².

Anche se l'importanza del glucosio ematico nella guarigione delle ulcere è controversa¹³ è comunque necessario controllare i suoi livelli oltre alla pressione arteriosa e al profilo lipidico, incoraggiando nel contempo il paziente a smettere di fumare. Nei pazienti affetti dai due tipi di diabete, la terapia ipoglicemica orale deve essere ottimizzata e in caso di insuccesso deve essere intrapresa terapia insulinica. Ai pazienti con ulcere neuroischemiche dovrebbero essere somministrati antiaggreganti e statine, mentre a quelli di età superiore a 55 anni, con malattia vascolare periferica, ACE inibitori per prevenire ulteriori episodi vascolari¹⁴.

Nella gestione del paziente iperteso con concomitante ischemia degli arti inferiori, esiste un sottile equilibrio fra il mantenimento della pressione per migliorare la perfusione dell'arto e la riduzione della pressione al fine di limitare il rischio di complicanze cardiovascolari. In pazienti con insufficienza cardiaca evidente, un trattamento aggressivo migliorerà la perfusione tissutale e ridurrà il gonfiore dei piedi. Questo trattamento sarà ancora più necessario in presenza di insufficienza renale.

Trattamento dei fattori intrinseci

Anomalie dei fattori di crescita

Biopsie del bordo di ulcere del piede in soggetti diabetici e non diabetici hanno evidenziato un aumento dell'espressione del TGF β -3 nell'epitelio. Tuttavia, non è stato evidenziato un incremento dell'espressione del TGF β -1 e ciò potrebbe spiegare il ritardo della guarigione¹⁵. La mancanza di espressione del fattore di crescita insulinico (IGF) 1

nella cute e nelle ulcere dei piedi di pazienti diabetici, oltre che nei fibroblasti del derma, può spiegare il ritardo nella guarigione delle ferite in questi pazienti. Tuttavia, l'espressione di IGF-2 è elevata nella cute di pazienti sani e diabetici come nelle ulcere del piede diabetico, in particolare nel bordo¹⁶.

Iperglicemia e anomalie funzionali dell'insulina possono essere causa di difficoltosa guarigione delle ferite, a causa del ridotto utilizzo di glucosio da parte dei cheratinociti dell'epidermide, oltre che a causa di un'alterata proliferazione e differenziazione delle cellule cutanee¹⁷. La glicazione del fattore di crescita fibroblastico (FGF) 2 riduce in modo significativo la sua attività e pertanto la capacità di legare i recettori della tirosina-chinasi e di attivare le vie per la trasduzione del segnale¹⁸. I radicali liberi possono assumere un ruolo importante nella patogenesi del ritardo di guarigione correlato al diabete. Un agente antiossidante protettivo della membrana cellulare ha dimostrato di migliorare significativamente la guarigione delle lesioni cutanee in topi diabetici, attraverso stimolazione dell'angiogenesi¹⁹.

Matrice extracellulare e attività proteasica

In pazienti non diabetici, le lesioni cutanee guariscono a seguito di contrazione e formazione di tessuto di granulazione, piuttosto che attraverso la riepitelizzazione. La contrazione consente la chiusura nell'80-90% delle ferite e velocizza la guarigione mediante riduzione della quantità di tessuto cicatriziale necessario²⁰. Al contrario, la chiusura è prevalentemente il risultato della granulazione e della riepitelizzazione nelle lesioni diabetiche²¹. La semplice riparazione epiteliale non viene impedita nelle ferite superficiali, ma viene gravemente compromessa nelle ferite più profonde che richiedono formazione di collagene. Comunque, le ferite chirurgiche in pazienti affetti da diabete probabilmente guariscono in modo fisiologico⁸.

Terapie avanzate

Il trattamento dei fattori estrinseci permetterà di gestire fattori meccanici, vascolari e metabolici, ma se la ferita non risponde al trattamento semplice, descritto sopra, dovranno essere introdotti trattamenti aggiuntivi come prodotti alternativi, avanzati (tabella 1). Il presidio a pressione subatmosferica negativa può essere utilizzato per favorire la cicatrizzazione nelle ulcere diabetiche mentre in altri tipi di ferite croniche ha mostrato di ridurre la colonizzazione batterica, l'edema e il fluido interstiziale²².

Uso di prodotti avanzati, tuttavia, può non essere accessibile per molti medici. Saranno necessari ulteriori studi per valutare meglio il rapporto costo-efficacia di queste terapie, prima di estenderne l'uso in modo generalizzato.

Tabella 1 | **Terapie avanzate**

Tessuti bio-ingegnerizzati		
Descrizione	Attività	Ricerca
Cute bio-ingegnerizzata (fibroblasti/cheratinociti allogeneici neonatali)	Produzione dei fattori di crescita e stimolazione dell'angiogenesi	56% delle ulcere del piede diabetico (DFU) guarite* comparate al 39% dei controlli ²³ 50,8% di DFU guarite completamente* rispetto al 31,7% dei controlli ²⁴
Fattori di crescita		
Descrizione	Attività	Ricerca
Fattore di crescita di derivazione piastrinica	Attrae neutrofilii, macrofagi e fibroblasti. Stimola la proliferazione dei fibroblasti	Autorizzato per DFU; 50% delle ulcere guarite* comparate al 35% dei controlli ²⁵
Medicazioni/trattamenti bioattivi		
Descrizione	Attività	Ricerca
Acido ialuronico esterificato	Fornisce acido ialuronico alla ferita	Studi pilota hanno evidenziato risultati promettenti nel trattamento delle DFU neuropatiche, in particolare con fistole ²⁶
Matrice per la modulazione della proteasi	Stimolo dell'angiogenesi attraverso inattivazione di eccesso di proteasi	37% delle DFU guarite rispetto a 28% del controllo ^{27, 28}

*con significanza statistica

DOPO IL TIME

Ogni ferita è diversa dall'altra e richiede un approccio terapeutico individualizzato. Tuttavia, sotto "l'ombrello" della wound bed preparation può essere definita una strategia generale di cura delle lesioni cutanee. Nel caso delle ulcere del piede diabetico, l'enfasi va posta su un debridement radicale e ripetuto, frequenti ispezioni e controlli della carica batterica, oltre che su un'attenta gestione dell'essudato, per prevenire macerazioni. Tutto questo, unitamente al controllo della pressione arteriosa, del livello di glucosio ematico e della perfusione, può portare a guarigione.

Le ulcere del piede diabetico costituiscono una condizione di rischio per l'arto e la vita. La percentuale di ulcerazioni ricorrenti è elevata e i pazienti sono ancora di più soggetti ad aumentato rischio di amputazione. È necessario perciò coinvolgere il paziente in prima persona nel trattamento e questo implica un'educazione efficace e un riesame costante delle condizioni del piede, che contempra la causa iniziale dell'ulcerazione e la realizzazione di calzature adeguate e accettabili per il paziente.

PUNTI CHIAVE

1. Un trattamento efficace delle ulcere del piede diabetico comprende un approccio multidisciplinare e un coinvolgimento del paziente. Consiste nel trattamento delle lesioni stesse, nello scarico pressorio e nel controllo del diabete.
2. Il controllo dell'infiammazione e dell'infezione sono una priorità assoluta per evitare severi danni ai tessuti e l'amputazione.
3. Il radicale e ripetuto sbrigliamento del tessuto necrotico/non vitale è il momento più importante nella preparazione del letto di lesioni neuropatiche del piede diabetico. Questo intervento deve essere effettuato con precauzione nel piede neuroischemico.

Riferimenti bibliografici

1. Vowden P, Vowden K. The management of diabetic foot ulceration. In: Falanga V. (ed.) *Cutaneous Wound Healing*. London: Martin Dunitz, 2001; 319-341.
2. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, et al. Effect of extensive debridement and treatment on healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 61-64.
3. Koeveker GB. Surgical debridement of wounds. In: Falanga V (ed.) *Cutaneous Wound Healing*. London: Martin Dunitz, 2001; 233-245.
4. Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients; a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 231-235.
5. Rayman A, Stansfield G, Woollard T, et al. Use of larvae in the treatment of the diabetic necrotic foot. *Diabetic Foot* 1998; 1: 7-13.
6. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13(5): 513-521.
7. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approach to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-269.
8. Edmonds ME, Foster AVM, Sanders L. *A Practical Manual of Diabetic Footcare*. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.
9. Ug A, Ceylan O. Occurrence of resistance to antibiotics, metals, and plasmids in clinical strains of *Staphylococcus spp.* *Arch Med Res* 2003; 34(2): 130-136.
10. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Offloading the diabetic foot wound: a randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1019-1022.
11. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Int Med* 2002; 252(3): 225-232.
12. Kalra M, Glociczki P, Bower TC, et al. Limb salvage after successful pedal bypass grafting is associated with improved long-term survival. *J Vasc Surg* 2001; 33(1): 6-16.
13. Black E, Vibe-Petersen J, Jorgensen LN, et al. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. *Arch Surg* 2003; 138(1): 34-40.
14. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. The effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub study. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
15. Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, et al. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002; 19(6): 440-447.
16. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, et al. Lack of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol* 2000; 190(5): 589-594.
17. Spravchikov N, Szyakov G, Gartsbein M, et al. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001; 50(7): 1627-1635.
18. Duraisamy Y, Slevin M, Smith N, et al. Effect of glycation on basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis and activation of associated signal transduction pathways in vascular endothelial cells: possible relevance to wound healing in diabetes. *Angiogenesis* 2001; 4(4): 277-288.
19. Galeano M, Torre V, Deodato B, et al. Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2001; 129(4): 467-477.
20. King L. Impaired wound healing in patients with diabetes. *Nurs Stand* 2001; 15(38): 39-45.
21. Albertson S, Hummel RP, Breeden M, Greenhalgh DG. PDGF and FGF reverse the healing impairment in protein-malnourished diabetic mice. *Surgery* 1993; 114(2): 368-372.
22. Banwell PE, Teot L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. *J Wound Care* 2003; 12(1): 22-28.
23. Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, et al. The cost effectiveness of Apligraf treatment of diabetic foot ulcers. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(16): 1171-1183.
24. Edmonds ME, Foster AVM, McColgan M. Dermagraft: a new treatment for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1997; 14: 1010-1011.
25. Sibbald RG, Torrance G, Hux M, et al. Cost-effectiveness of becaplermin for non-healing neuropathic diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(11): 76-84.
26. Edmonds M, Foster A. Hyalofill: a new product for chronic wound management. *Diabetic Foot* 2000; 3(1): 29-30.
27. Ghatnekar O, Willis M, Persson U. Cost-effectiveness of treating deep diabetic foot ulcers with Promogran in four European countries. *J Wound Care* 2002; 11(2): 70-74.
28. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomised, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidised regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002; 137(7): 822-827.

Wound bed preparation nelle ulcere venose degli arti inferiori

C Moffatt¹, MJ Morison², E Pina³

INTRODUZIONE

Nella maggior parte dei pazienti affetti da ulcere venose delle gambe, l'applicazione di bendaggi ad elevata compressione, in combinazione con medicazioni semplici non adesive, è sufficiente a stimolare lo sbrigliamento autolitico, controllare l'essudato e favorire la guarigione entro 24 settimane¹. La sfida da affrontare e superare nel realizzare una efficace preparazione del letto di ferita consiste nella individuazione precoce delle ulcere che verosimilmente non guarirebbero con la sola compressione, per le quali però un ulteriore intervento terapeutico può accelerare o facilitare la guarigione. Il presente lavoro utilizza i principi del TIME (trattamento del tessuto necrotico/non vitale, controllo dell'infezione e dell'infiammazione, bilancio dei fluidi e margini epiteliali in attiva proliferazione) per indagare gli effetti clinici dell'applicazione della wound bed preparation nelle ulcere venose degli arti inferiori.

PRIMA DEL TIME

L'ulcerazione delle vene è causata da insufficienza od ostruzione venosa. Si manifesta edema ed è noto che una compressione graduata, efficace, multi-strato è il fulcro del trattamento. La preparazione del letto delle ferite non avrà successo se non saranno tenuti in considerazione i principi di trattamento di seguito elencati, unitamente ad un'informazione terapeutica efficace²:

- Correggere la causa delle ulcere, trattando la sottostante malattia venosa (intervento chirurgico se necessario)
- Migliorare il ritorno venoso utilizzando una terapia ad elevata compressione
- Creare l'ambiente ottimale a livello della ferita
- Correggere i fattori che causano ritardo di guarigione
- Controllare periodicamente lo stato della ferita per identificare nuovi o modificati fattori eziologici
- Mantenere la guarigione dell'ulcera per tutta la durata della terapia compressiva.

Attualmente, non esiste accordo internazionale sulla percentuale di guarigione standard di ulcere venose non complicate: i casi di guarigione a 12 settimane riportati, variano dal 30% a oltre il 75%^{3,4}. Anche se sono stati identificati diversi fattori di rischio responsabili di un ritardo nella guarigione, esistono varie ragioni responsabili di questa grande differenza. Tuttavia, si può utilizzare la percentuale di riduzione delle dimensioni della ferita nelle prime tre o quattro settimane di trattamento per prevedere la successiva guarigione: in relazione alle dimensioni iniziali della lesione, con una sua riduzione del 44% a 3 settimane, si può prevedere una percentuale di guarigione del 77%⁵.

La maggioranza delle ulcere venose non complicate mostra in genere una scarsa quantità di tessuto necrotico e non richiede pertanto sbrigliamento. Tuttavia, può essere utile nel caso di ulcere più complesse, p.e. nei casi in cui infezioni severe, edema non controllabile ed essiccazione della ferita possono essere causa di necrosi. Inoltre, le ulcere di vecchia data possono sviluppare un tessuto fibroso pallido, brillante e aderente. La sua rimozione mediante curettage con anestesia locale può favorire la guarigione, ma occorre fare attenzione a non danneggiare le strutture più profonde⁶.

In particolare le ulcere malleolari sviluppano escare e guariscono lentamente. Uno sbrigliamento "poco aggressivo" con pinze e forbici, è spesso sufficiente per le escare superficiali, mentre il semplice aumento della compressione locale della ferita, mediante l'impiego di materiale espanso o cotone strettamente aderente alla zona, può stimolare la guarigione⁷. È inoltre utile adattare il metodo di compressione al paziente, p.e. se si utilizza uno strato extra di bendaggio questo aumenterà la pressione sulla zona, e quindi sarà necessario imbottire adeguatamente il dorso del piede.

In caso di escare più aderenti, lo sbrigliamento enzimatico può essere considerato un'alternativa semplice e comoda⁸ a quello chirurgico. La terapia con larve può essere considerata sostitutiva al curettage, anche se l'applicazione delle larve sotto il bendaggio

FATTORI DI RISCHIO CONSEQUENTI A UNA GUARIGIONE RITARDATA²

- Durata delle ulcere >6 mesi
- Dimensione delle ulcere >10cm²
- Mobilità ridotta
- Dolore importante
- Fattori psicosociali: vivere da soli, supporto sociale, depressione clinica
- Sesso (maschile)
- Condizione di salute generale scarsa

TRATTAMENTO DEL TESSUTO Tessuto necrotico

1. Professor and Co-director, Centre for Research and Implementation of Clinical Practice, Thames Valley University, Londra, RU.

2. Professor of Health and Nursing, School of Social and Health Sciences, University of Abertay, Dundee, RU.

3. Coordinator, National Infection Control Programme, Instituto Nacional de Saude Dr Ricardo Jorge, Lisbona, Portogallo.

compressivo può presentare notevoli problemi pratici. Lo sbrigliamento autolitico, mediante l'utilizzo di medicazioni ad alto contenuto di acqua, come idrogel o idrocolloidi, è lento e l'esperienza clinica ha evidenziato che non è molto utile se impiegato sotto bendaggio compressivo. Sebbene sia consigliato il debridement di mantenimento nella wound bed preparation, esso è, raramente indicato nelle ulcere venose degli arti inferiori⁹.

Cute perilesionale

Eventuali problemi relativi alla cute perilesionale, come formazione di callo e ipercheratosi, possono interferire con la guarigione. Lo sviluppo di callo duro o di croste, p.e., possono essere causa di aumento della pressione sotto compressione, rendendo necessaria pertanto un'accurata rimozione mediante l'utilizzo di una pinza sottile, evitando nel contempo di traumatizzare il fragile epitelio sottostante. L'esperienza clinica suggerisce che l'ammollo in acqua calda con soluzione emolliente per più di 10 minuti può facilitare la rimozione del tessuto. Il sanguinamento dopo sbrigliamento può essere arrestato mediante applicazione di prodotti emostatici, come gli alginati e anche bendaggio compressivo.

CONTROLLO DELL'INFEZIONE E DELL'INFIAMMAZIONE

I batteri possono favorire il persistere dell'infiammazione, tramite la produzione di mediatori dell'infiammazione e di enzimi proteolitici. Oltre a diversi altri effetti, ciò determina la degradazione della matrice extracellulare (ECM) e l'inibizione della riepitelizzazione¹⁰. Pertanto è necessario controllare la carica batterica per facilitare la guarigione o per massimizzare l'efficacia di tecniche terapeutiche più nuove, come la pelle bio-ingegnerizzata o i fattori di crescita.

La diagnosi di infezione della ferita è un compito clinico, basato su un'accurata anamnesi e sull'osservazione clinica. L'infezione delle ulcere venose è generalmente localizzata e può essere accompagnata concomitantemente da cellulite. In rari casi, in particolare se il paziente è immunocompromesso, può svilupparsi un'infezione sistemica. Leucocitosi e reazioni presenti nelle fasi acute dell'infezione come VES e proteina C reattiva non sono attendibili, in quanto questi pazienti sono costantemente affetti da malattie minori e da lesioni periferiche che possono aumentare questi parametri. Pertanto è necessario considerare anche gli altri segni frequentemente presenti in queste ferite, come aumento dell'intensità del dolore o cambiamenti della sua tipologia (vedi box)¹¹⁻¹³.

La diagnosi microbiologica deve essere limitata a situazioni in cui vi sia chiara indicazione dell'implicazione della carica batterica nel ritardo della guarigione. La biopsia quantitativa è considerata il gold standard, ma il tampone semiquantitativo è più semplice e meno costoso; sta prevalendo l'opinione che più del numero di batteri sia importante l'eventuale l'interazione sinergica tra di essi, poiché più ceppi batterici sono presenti in sede di lesione (p.e. più di quattro specie) minori sono le probabilità di guarigione^{14,15}. Gli organismi anaerobi sembrano avere un impatto negativo maggiore sul processo di guarigione rispetto a quelli aerobi¹⁴. *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* sono i batteri più comunemente isolati nelle ulcere infette degli arti inferiori, ma sono presenti anche nelle ferite non infette. Lo streptococco emolitico non è comunemente presente nelle ulcere delle gambe, ma può diventare pericoloso, causando danno massiccio ai tessuti, se non riconosciuto e trattato prontamente in modo efficace¹³. Tuttavia è difficile definire il ruolo delle singole specie batteriche nelle infezioni polimicrobiche^{14,15}. Anche altri microrganismi, come micobatteri, funghi o virus, oltre a parassiti come la *Leishmania* possono essere implicati nella diagnosi differenziale¹⁶.

INDICATORI DI INFEZIONE NELLE ULCERE VENOSE^{11,12}

- Aumento dell'intensità e/o cambiamento della tipologia del dolore
- Tessuto di granulazione scolorito o friabile
- Odore
- Decomposizione della ferita
- Guarigione ritardata

Nota: I segni e i sintomi classici di infezione (dolore, eritema, calore e pus) possono essere ridotti¹³ o mascherati da problemi dermatologici

Trattamento

Per aumentare la resistenza dell'ospite all'infezione, è essenziale correggere la sottostante malattia vascolare ed eliminare o ridurre i fattori di rischio, quali fumo, cardiopatie, edema, dolore, malnutrizione e farmaci come steroidi e agenti immunosoppressivi. Se la gestione dell'infezione in una ferita è condizionata dalle caratteristiche locali della lesione stessa, la rimozione di tessuti devitalizzati e dei corpi estranei costituisce certamente il primo passo verso il ripristino dell'equilibrio batterico. Ciò può essere ottenuto attraverso il controllo dell'essudato, la detersione primaria con soluzione fisiologica sterile e il debridement chirurgico ove indicato, o mediante altri metodi di sbrigliamento compresa la terapia con larve¹⁷.

Trattamenti antimicrobici

Nelle ferite che evidenziano segni localizzati di infezione o che non guariscono nonostante l'uso di terapie appropriate, deve essere preso in considerazione l'impiego di antisettici per uso topico. I risultati sono in funzione non solo del tipo di antisettico utilizzato ma anche

della formulazione e del sistema di rilascio¹⁸ del principio attivo. Le soluzioni antisettiche non sono indicate a causa della loro tossicità^{19,20}.

Recentemente però è stato rivalutato il ruolo degli antisettici²¹; è stato evidenziato infatti che diverse nuove formulazioni a lento rilascio di iodio e argento riducono la carica batterica in modo sicuro ed efficace. Nella scelta delle medicazioni contenenti antisettici²², oltre alle proprietà antibatteriche, occorre considerare altre caratteristiche come la capacità di mantenere l'ambiente umido, di assorbire le endotossine²³, di ridurre l'infiammazione²⁴ e il dolore²⁵.

Si preferisce utilizzare gli antisettici anziché gli antibiotici, poiché per i primi, i fenomeni di resistenza non sono ancora un problema clinico, anche se è stato sollevato il dubbio relativo a un'eventuale possibilità di selezione di ceppi resistenti agli antimicrobici²⁶. Se entro due settimane dall'inizio del trattamento non viene osservato alcun miglioramento, è preferibile interrompere il trattamento antisettico, rivalutando le condizioni della ferita e valutando la possibilità di un eventuale trattamento con antibiotici per via sistemica. Gli antibiotici topici possono rilasciare elevate quantità di prodotto nel letto di ferita, minimizzando da un lato il rischio di tossicità sistemica, ma favorendo dall'altro l'insorgenza di sensibilizzazione cutanea, inattivazione, inibizione della guarigione e selezione di ceppi resistenti²⁷; tutto ciò rende inadatto questo tipo di trattamento. Il gel di metronidazolo è stato impiegato per il trattamento dell'odore e per ridurre la colonizzazione anaerobica²⁸, mentre l'acido fusidico e la mupirocina sono attivi contro i batteri gram-positivi, compreso lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente. La polimixina B, la neomicina e la bacitracina non devono essere impiegate poiché possono causare allergia. Gli antibiotici sistemici devono essere utilizzati in caso di segni di infezione sistemica, cellulite o nel caso in cui un'infezione attiva non possa essere trattata con terapie locali.

BILANCIO DEI FLUIDI

Le ulcere venose delle gambe producono, in genere, abbondante essudato, che può ritardare la guarigione e causare macerazione della cute perilesionale²⁹. L'essudato di una ferita cronica provoca la decomposizione delle proteine della matrice extracellulare e dei fattori di crescita, aumenta l'infiammazione, inibisce la proliferazione cellulare e porta alla degenerazione della matrice tissutale³⁰⁻³². La gestione dell'essudato è pertanto essenziale per la preparazione del letto di ferita³³.

La rimozione dell'edema, mediante l'utilizzo di un energico bendaggio compressivo, è fondamentale per mantenere il bilancio dei fluidi². La compressione infatti, riduce la produzione di essudato e la macerazione del tessuto, garantendo un'adeguata perfusione del tessuto e migliorando il ritorno venoso.

La terapia compressiva può essere effettuata con diversi metodi, come bendaggi, calze e compressione pneumatica intermittente². La scelta del metodo dipende dalle risorse disponibili, dalla mobilità del paziente, dalla dimensione e dall'aspetto della gamba colpita oltre che dalle preferenze del paziente. Se le ulcere venose continuano a produrre abbondante essudato e se vi sono segni di edema, è possibile che la compressione non sia adeguata. I bendaggi devono essere sostituiti più frequentemente se si mostrano inzuppati da eccessive quantità di essudato; se la circonferenza dell'arto si riduce notevolmente è consigliabile rimisurare la circonferenza del collo del piede.

Per sostenere l'azione del bendaggio compressivo, è opportuno che il paziente eviti di stare in piedi per periodi prolungati e sollevi invece l'arto al di sopra del livello del cuore quando è seduto o sdraiato. Questi accorgimenti possono favorire la guarigione di un'ulcera altrimenti statica.

La gestione delle ulcere venose richiede l'applicazione dei principi della guarigione in ambiente umido, poiché la secchezza del letto dell'ulcera raramente rappresenta un problema. Misure semplici come il lavaggio degli arti inferiori e una cura attenta della cute sono importanti.

La scelta della medicazione deve essere fatta tenendo in considerazione alcuni parametri. Deve minimizzare il rischio di trauma ai tessuti, deve essere in grado di assorbire eccessive quantità di essudato, non deve peggiorare un'escara/necrosi ed essere ipoallergenica. Quando possibile, si consiglia di evitare le medicazioni adesive, in quanto aumentano il rischio di reazioni allergiche o di dermatite da contatto³⁴. Le performance delle medicazioni possono essere compromesse dalla compressione, in particolare per quei prodotti in grado di assorbire elevati livelli di essudato, in quanto la compressione può influire sul flusso laterale dell'essudato all'interno della medicazione³⁵.

PREVENZIONE DELLA MACERAZIONE

- Utilizzo di prodotti a base di paraffina o paste di zinco come barriera
- Selezione di medicazioni di misura adeguata in grado di trattenere alti livelli di essudato come schiume e medicazioni ad azione capillare
- Posizionare accuratamente la medicazione in modo che l'essudato non entri nella ferita
- Prodotti a base di argento e di iodio possono essere impiegati se l'eccesso di essudato viene causato da infezione
- Evitare idrocolloidi e pellicole

Eidratazione e la protezione della pelle con prodotti a base di paraffina o paste di zinco è un altro approccio importante del trattamento. Tuttavia, questi prodotti devono essere regolarmente rimossi mediante lavaggio, per evitare che formino uno strato spesso, impedendo la rimozione dei cheratinociti morti e favorendo lo sviluppo di eczema varicoso e di ipercheratosi.

Intorno ai margini dell'ulcera venosa può manifestarsi macerazione, evidenziata da tessuto biancastro e umido³⁵. Possono inoltre presentarsi zone eritematose nei punti di contatto fra l'essudato e la pelle sensibile sana. Ciò può provocare dermatiti e nuove zone di ulcerazione³⁶.

MARGINI EPITELIALI IN ATTIVA PROLIFERAZIONE

La mancata migrazione delle cellule epiteliali del bordo perilesionale sul letto di ferita, può essere attribuita a diverse ragioni: ipossia, infezione, essiccamento, trauma conseguente alla medicazione, ipercheratosi e callo dei margini della ferita. Un'attenta osservazione clinica può aiutare a determinare l'esatta causa, anche se non è in grado di rivelare le anomalie biologiche cellulari sottostanti responsabili della mancata migrazione epiteliale.

La presenza di isole di epitelio originanti dai follicoli piliferi e l'evidenza della proliferazione e migrazione dei margini epiteliali sono utili indicatori di guarigione, tuttavia, cellule epidermiche di nuova formazione possono essere difficili da identificare essendo parzialmente traslucide e possono essere nascoste da tessuto fibroso e da essudato.

Terapie avanzate

Nonostante l'utilizzo di metodiche adeguate per realizzare un'adeguata wound bed preparation, alcune ferite non guariscono o guariscono lentamente. Ciò può essere conseguenza di disfunzioni cellulari o squilibri biochimici, dovuti a citochine, fattori di crescita e proteasi, oltre alla produzione di specie reattive all'ossigeno da parte delle cellule del tessuto di granulazione, con conseguente mantenimento dell'infiammazione, cattiva angiogenesi, degradazione dell'ECM e mancata migrazione delle cellule epiteliali dal margine della ferita. Il trattamento correttivo di questi difetti consente l'instaurarsi dei processi riparativi evidenziati dalla modifica strutturale dell'ECM, primo passo per la riepitelizzazione delle ulcere delle gambe³⁷.

Alla luce di queste conoscenze, sono state elaborate moderne strategie di trattamento con risultati interessanti ottenuti su ferite difficili (tabella 1). Occorre ricordare tuttavia che le probabilità di successo con queste metodiche avanzate aumentano solo se applicate a un letto della ferita accuratamente preparato⁹.

Tabella 1 | **Terapie avanzate**

Tessuti bio-ingegnerizzati		
Descrizione	Attività	Ricerca
Pelle bio-ingegnerizzata (fibroblasti/cheratinociti allogeni neonatali)	Produzione di fattori della crescita e stimolazione dell'angiogenesi	Più efficace della terapia convenzionale delle ulcere venose delle gambe (VLU) in una sperimentazione clinica ⁴⁴ Attività dimostrata nelle VLU ⁴⁵ . Risultati di sperimentazioni in corso attesi con interesse
Fattori di crescita		
Descrizione	Attività	Ricerca
Fattore di stimolazione dei granulociti/monociti	Attivazione monociti, stimolo della proliferazione e della migrazione dei cheratinociti, modulazione dei fibroblasti	Aumento della percentuale di guarigione di VLU ⁴⁶
Fattore di crescita dei cheratinociti	Stimolazione della proliferazione dei cheratinociti e della migrazione dei cheratinociti e dei fibroblasti	Aumento della percentuale di guarigione di VLU ⁴⁷
Medicazioni/trattamenti bioattivi		
Descrizione	Attività	Ricerca
Acido ialuronico esterificato	Fornisce acido ialuronico multifunzionale alla ferita	Studi pilota hanno evidenziato inizio della guarigione delle VLU ⁴⁸
Modulazione delle proteasi della matrice	Stimola l'angiogenesi inattivando le proteasi in eccesso	Il 62% delle VLU sono migliorate in 8 settimane rispetto al 42% gruppo di controllo ⁴⁹

Tessuti bio-ingegnerizzati

Per molti anni sono stati utilizzati innesti autologhi di pelle, su un letto di ferita ben preparato, per stimolare la guarigione³⁸. Questa metodica però ha lo svantaggio di causare dolore nella sede di prelievo, di formare cicatrici e di rendere possibile l'insorgenza di eventuali infezioni. Recenti progressi nelle tecniche di coltura cellulare consentono la produzione *in vitro* di enormi quantità di cellule, utilizzate poi, mediante l'ausilio di scaffold biocompatibili, come sostituti cutanei. Le cellule possono essere autologhe o derivare da donatori allogenici. Questo trattamento ha il vantaggio di permettere alle cellule trapiantate di stimolare i processi di guarigione mediante la produzione di fattori di crescita che a loro volta stimolano la guarigione³⁹.

Fattori di crescita

La struttura dei diversi fattori di crescita implicati nella guarigione delle ferite croniche, può essere alterata⁴⁰ e disorganizzata⁴¹. Ne consegue pertanto che fornire fattori di crescita esogeni al microambiente della ferita può stimolare la crescita. Molti fattori sono stati valutati, ma il fattore di crescita di derivazione piastrinica, attualmente, è il principale fattore di crescita autorizzato per l'applicazione topica nel trattamento delle sole ulcere diabetiche⁴².

Medicazioni/trattamenti bioattivi

Le moderne medicazioni delle ferite, sviluppate per creare e mantenere un ambiente umido, si sono di recente evolute verso una nuova generazione di prodotti, che interagiscono attivamente con la ferita per stimolarne la guarigione. Esempi sono medicazioni per la modulazione delle proteasi, che stimolano la guarigione inattivando gli eccessi di proteasi⁴³ e una serie di prodotti a base di acido ialuronico esterificato, in grado di rilasciare acido ialuronico nella ferita²⁹.

Inibitori della proteasi

È stato recentemente descritto¹⁰ un nuovo inibitore sintetico dell'attività proteasica in grado di inibire gli enzimi che degradano l'ECM senza però influire sulla attività delle proteasi necessaria alla normale migrazione dei cheratinociti. Ciò suggerisce che in futuro sarà possibile sviluppare agenti farmacologici altamente specifici per il trattamento di difetti delle ferite di difficile guarigione.

CONCLUSIONE

La wound bed preparation è un obiettivo importante da raggiungere sia nel trattamento delle ulcere venose delle gambe che negli altri tipi di ferite. Tuttavia, gli elementi da prendere in considerazione per realizzarla sono diversi. Nel trattamento delle ulcere venose delle gambe, lo sbrigliamento raramente costituisce un problema. La priorità è l'ottenimento del bilancio dei fluidi, migliorando il ritorno venoso grazie ad un adeguato bendaggio compressivo. La stimolazione delle cellule perilesionali è collegata intrinsecamente al raggiungimento del bilancio dei fluidi, poiché senza di esso non avviene la migrazione epidermica.

Per non aggravare ulteriormente le risorse già limitate, in genere, non è necessario utilizzare prodotti avanzati per il trattamento delle ulcere venose delle gambe. Nel trattamento di queste ferite è importante invece predire, possibilmente prima della quarta settimana di trattamento standard utilizzato, quali ulcere non guariranno rapidamente, in modo che i pazienti possano trarre il massimo beneficio dalle strategie di cura alternative. Inoltre, sono necessari ulteriori studi per poter valutare l'efficacia e il costo in situazioni cliniche particolari, in modo che i pazienti possano trarre il massimo beneficio da queste strategie terapeutiche.

PUNTI CHIAVE

1. La maggior parte delle ulcere venose delle gambe guariscono con l'applicazione di bendaggi a forte compressione e con medicazioni semplici non adesive.
2. La sfida consiste nel prevedere prima della quarta settimana di trattamento standard se le ulcere trarranno beneficio dalla preparazione del letto della ferita e dall'impiego di terapie avanzate.
3. Utilizzando la struttura TIME è possibile constatare che la priorità principale nelle ulcere venose delle gambe è il mantenimento del bilancio dei fluidi. Anche se il trattamento della necrosi e il controllo dell'infezione costituiscono raramente un problema, occorre osservare rigorosamente questi componenti se vi sono problemi nella guarigione o se sono necessarie terapie avanzate.

Riferimenti bibliografici

1. Effective Healthcare. Compression therapy for venous leg ulcers. *Effective Healthcare Bulletin* 1997; 3(4).
2. European Wound Management Association (EWMA). Position document: *Understanding Compression Therapy*. London: MEP Ltd, 2003.
3. Harper DR, Nelson EA, Gibson B, et al. A prospective randomised trial of Class 2 and Class 3 elastic compression in the prevention of venous ulceration. *Phlebology* 1995; Suppl 1: 872-873.
4. Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M, et al. Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *BMJ* 1992; 305: 1389-1392.
5. Flanagan M. Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing? *J Wound Care* 2003; 12(5): 189-194.
6. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 2: sharp techniques. *J Wound Care* 1999; 8(6): 291-294.
7. Moffatt CJ, Harper P. *Leg Ulcers: Access to clinical education*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
8. Westerhof W, van Ginkel CJ, Cohen EB, Mekkes JR. Prospective randomised study comparing the debriding effect of krill enzymes and a non-enzymatic treatment in venous leg ulcers. *Dermatologica* 1990; 181(4): 293-297.
9. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11(2): Suppl S1-S28.
10. Fray MJ, Dickinson RP, Huggins JP, Ocleston NL. A potent, selective inhibitor of matrix metalloproteinase-3 for the topical treatment of chronic dermal ulcers. *J Med Chem* 2003; 46(16): 3514-3525.
11. Cutting K, Harding K. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care* 1994; 3(4): 198-201.
12. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9(3): 178-186.
13. Thomson PD, Smith DJ. What is infection? *Am J Surg* 1994; 167(Suppl 1A): 7S-11S.
14. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med* 2002; 34: 419-427.
15. Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5(6): 277-280.
16. Cardenas GA, Gonzalez-Serva A, Cohen C. The clinical picture: multiple leg ulcers in a traveller. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(2): 109-112.
17. Beasley WD, Hirst G. Making a meal of MRSA: the role of biosurgery in hospital-acquired infection. *J Hosp Inf* 2004; 56: 6-9.
18. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 689-700.
19. Mertz PM, Alvarez OM, Smerbeck RV, Eaglstein WH. A new *in vivo* model for the evaluation of topical antiseptics on superficial wounds. *Arch Dermatol* 1984; 120: 58-62.
20. Hansson C, Faergemann J. The effect of antiseptic solutions on microorganisms in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 31-33.
21. Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds* 2003; 15(5): 149-166.
22. Wright JB, Lam K, Olson ME, et al. Is antimicrobial efficacy sufficient? A question concerning the benefits of new dressings. *Wounds* 2003; 15(5): 133-142.
23. Ovington LG. Bacterial toxins and wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49 (7A Suppl): 8-12.
24. Fumal I, Braham C, Paquet P, et al. (2002) The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof-of-concept study. *Dermatol* 2002; 204(Suppl 1): 70-74.
25. Sibbald RG, Torrance GW, Walker V, et al. Cost-effectiveness of Apligraf in the treatment of venous ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47(8): 36-46.
26. Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(12): 794.
27. Degreef HJ. How to heal a wound fast. *Dermatol Clin* 1998; 16(2): 365-375.
28. Witkowski JA, Parish LC. Topical metronidazole gel. The bacteriology of decubitus ulcers. *Int J Dermatol* 1991; 30(9): 660-661.
29. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7(2): 79-89.
30. Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, et al. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994; 102(1): 125-127.
31. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-452.
32. Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 410-422.
33. Ennis WJ, Meneses P. Wound healing at the local level: the stunned wound. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(1A Suppl): 39S-48S.
34. Cameron J. Skin care for patients with chronic leg ulcers. *J Wound Care* 1998; 7(9): 459-462.
35. Cutting K. The causes and prevention of maceration of the skin. *J Wound Care* 1999; 8(4): 200-201.
36. Vowden K, Vowden P. Understanding exudate management and the role of exudate in the healing process. *Br J Nurs* 2003; 12(20): (Suppl) S4-S13.
37. Herrick SE, Sloan P, McGurk M, et al. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992; 141(5): 1085-1095.
38. Kantor J, Margolis DJ. Management of leg ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22(3): 212-221.
39. Martin TA, Hilton J, Jiang WG, Harding K. Effect of human fibroblast-derived dermis on expansion of tissue from venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2003; 11(4): 292-296.
40. Yager DR, Chen SM, Ward SI, et al. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen* 1997; 5: 23-32.
41. Agren MS, Eaglstein WH, Ferguson MW, et al. Causes and effects of chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000; 210: 3-17.
42. Guzman-Gardeazabal E, Leyva-Bohorquez G, Salas-Colin S, et al. Treatment of chronic ulcers in the lower extremities with topical becaplermin gel .01%: a multicenter open-label study. *Adv Ther* 2000; 17(4): 184-189.
43. Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of Promogran, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 16-25.
44. Fivenson D, Scherschun L. Clinical and economic impact of Apligraf for the treatment of non-healing venous leg ulcers. *Int J Dermatol* 2003; 42(12): 960-965.
45. Roberts C, Mansbridge J. The scientific basis and differentiating features of Dermagraft. *Can J Plast Surg* 2002; 10(Suppl A): 6A-13A.
46. Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 1999; 7(1): 17-25.
47. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, et al. Randomised trial of topically applied Repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2001; 9(5): 347-352.
48. Colletta V, Dioguardi D, Di Lonardo A, et al. A trial to assess the efficacy and tolerability of Hyalofill-F in non-healing venous leg ulcers. *J Wound Care* 2003; 12(9): 357-360.
49. Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002; 11(9): 335-341.