Wound Bed Preparation

Approccio sistematico al trattamento delle lesioni cutanee

A cura di Marco Romanelli

WBP

Marco Romanelli,
- Ricercatore Clinica Dermatologica Università degli Studi di Pisa,
- Presidente dell'European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP);
- Presidente eletto dell'Associazione Italiana per le Ulcere Cutanee (AIUC)

In collaborazione con

Smith+Nephew

Editore:

aretré

Stampa: aprile 2003

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

Smith+Nephew

wound bed preparation

removing the barriers to healing

WBP

Indice

Introduzione: la wound bed preparation **3**

Inquadramento diagnostico **9**
Valutazione del paziente 10
Trattamento delle cause 11
Diagnosi della lesione 12
• *Storia clinica* *12*
• *Sede e dimensioni* *13*
• *Situazione del letto e caratteristiche dell'essudato* *13*
• *I margini e la cute circostante* *14*
• *Valutazione del dolore* *14*
Rassicurazione del paziente 14

Preparazione del letto della ferita **17**
Razionale per la Wound Bed Preparation 18
Valutazione della carica batterica 18
• *Analisi microbiologica di un'ulcera cronica* *19*
• *Variabili che condizionano la carica batterica dell'ulcera* 22
Terapia antimicrobica 23
• *Antisettici a lento rilascio* *23*
Gestione della necrosi e detersione 25
• *Debridement chirurgico* *25*
• *Debridement enzimatico* *26*
• *Debridement autolitico* *27*
• *Debridement meccanico* *27*
• *Debridement di mantenimento* *27*
Gestione dell'essudato 28
• *Trattamento diretto ed indiretto dell'essudato* *28*
• *Medicazioni assorbenti* *28*
Correzione della disfunzione cellulare 30
Correzione dello squilibrio biochimico 31

Conclusioni **33**

WBP

Introduzione: la Wound Bed Preparation

Nel corso dell'ultima decade diverse ed innovative tecnologie, quali i fattori di crescita per uso locale e i sostituti cutanei prodotti dalla bioingegneria (Tabella 1), hanno aperto nuove possibilità nel trattamento delle ulcere croniche non tendenti alla guarigione. Sfortunatamente, nonostante l'introduzione di queste terapie tecnologicamente avanzate, le conoscenze sul corretto trattamento delle ulcere, in particolare per quello che riguarda la preparazione del letto dell'ulcera, non sono così diffuse come ci si potrebbe aspettare. Inoltre, nonostante l'affermazione di standard di trattamento e la redazione di linee guida sul trattamento delle ulcere rivolte sia a medici che infermieri, queste spesso non vengono seguite o ne vengono enfatizzati alcuni singoli aspetti, quali la detersione o il controllo delle infezioni. Appare invece fondamentale che il trattamento dell'ulcera sia affrontato su un piano globale, assicurando così una preparazione ottimale del letto delle ferite, finalizzata ad ottenere il massimo beneficio dai prodotti avanzati attualmente disponibili (Falanga 2000).

Le lesioni croniche hanno fino ad oggi vissuto all'ombra di quelle acute. Le conquiste sperimentali e le innovazioni terapeutiche sono state sviluppate in funzione di ferite traumatiche, chirurgiche o comunque di natura acuta. Era inevitabile che tutto ciò che si apprendeva dalla gestione delle lesioni acute fosse traslato alle lesioni croniche, spesso considerate in modo riduttivo una degenerazione del normale processo di riparazione cutanea. Questo approccio un po' semplicistico presenta alcuni limiti e la "preparazione del letto" di una

ferita è uno strumento per dare finalmente alle ferite croniche una dignità scientifica propria.

Il concetto di wound bed preparation (WBP) ovvero di "preparazione del letto della ferita" ha fatto la sua comparsa in tempi recenti ed in modo del tutto inatteso. Nel breve periodo ha comunque influenzato significativamente il modo di inquadrare e di gestire le lesioni cutanee croniche. Per "preparazione del letto" di una ferita si deve infatti intendere la "gestione globale e coordinata della lesione, volta ad accelerare i processi endogeni di guarigione, ma anche a promuovere l'adozione di misure terapeutiche efficaci. É opportuno pensare alla wound bed preparation in termini strategici. Ciò consente di scomporre quello che di per sé è un processo terapeutico complesso nei singoli componenti e di analizzarli, senza mai perdere di vista la gestione globale del problema e le finalità terapeutiche.

Recentemente, per aiutare il medico e il personale parasanitario a inquadrare meglio i principi della WBP, si fa ricorso all'acronimo inglese TIME (Tissue, Infection or inflammation, Moisture imbalance, Epidermal margin) a indicare quali elementi occorre

Tabella 1

Sostituti cutanei presenti in commercio e trattamenti a base di fattori di crescita/citochine attualmente utilizzati nel trattamento delle ulcere

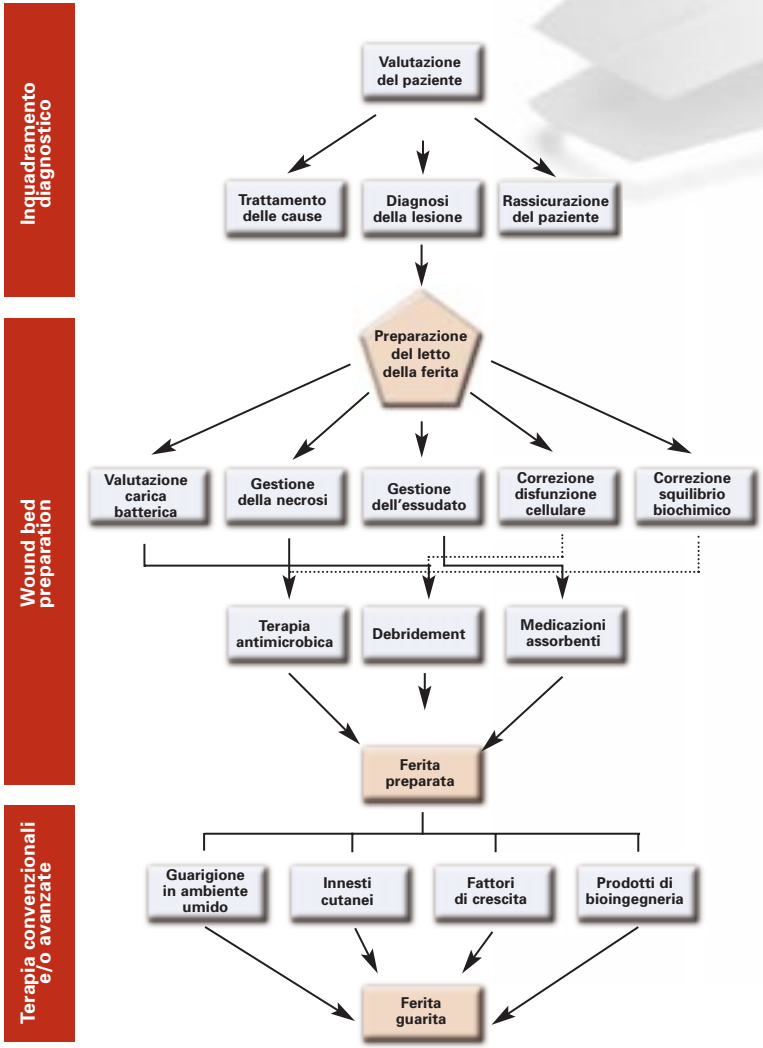
Prodotti a base di fattori di crescita/citochine
Regranex®- PDGF ricombinante umano
Leucomax®- GM-CSF ricombinante umano
Procurren®- soluzione di origine piastrinica (PDWHF)
Gel piastrinico autologo - concentrato piastrinico, ottenuto mediante attivazione di un prelievo di sangue venoso, ricco di fattori di crescita (IGF-1, TGF-beta, FGF, PDGF)

Sostituti cutanei bioingegnerizzati
Dermagraft®- sostituto dermale criopreservato, costituito da colture di fibroblasti umani in una matrice tridimensionale riassorbibile di polyglactin
Transcyte®- sostituto cutaneo temporaneo, costituito da uno strato di silicone associato a colture di fibroblasti umani devitalizzati in una matrice tridimensionale di nylon ricoperto da collagene
Biobrane®- sostituto cutaneo costituito da uno strato di silicone, tessuto di nylon e collagene
Epicel®- colture di cheratinociti autologhi, veicolati su garza grassa
Alloderm®- sostituto cutaneo costituito da una matrice dermale allogenica acellularizzata
Integra®- sostituto cutaneo costituito da uno strato di silicone associato ad una matrice tridimensionale di collagene bovino e condroitin-6-solfato
Composite Culture Skin®- sostituto cutaneo, costituito da colture di fibroblasti e cheratinociti allogenici su una spugna di collagene bovino
Apligraf®- sostituto cutaneo, costituito da colture di fibroblasti e cheratinociti allogenici su un supporto di collagene bovino
Hyalograft 3D®- sostituto dermale costituito da colture di fibroblasti autologhi su matrice tridimensionale di HYAFF
Laserskin® autograft- colture di cheratinociti autologhi, veicolati su membrana di HYAFF
Hyalomatrix®- sostituto cutaneo temporaneo costituito da uno strato di silicone associato ad una matrice tridimensionale di HYAFF

mod. da Falanga 2000

Figura 1

Algoritmo per la preparazione del letto di una ferita mod da Falanga (2000) e da Falanga e Harding (2002)



correggere nella preparazione del letto della ferita (Tabella 2). In particolare gli obiettivi da raggiungere sono:

- Tissue (Tessuto): Le cellule non vitali impediscono la guarigione. Occorre ripristinare il fondo della ferita e le funzioni della matrice extracellulare attraverso il debridement (episodico o continuo);
- Infection or Inflammation (Infezione o infiammazione): La presenza di elevata carica batterica o di prolungata infiammazione provoca un incremento delle citochine infiammatorie e della attività proteasica, con riduzione, dell'attività fattori di crescita. Occorre agire contro il contagio batterico e ridurre l'infiammazione attraverso l'so topico/sistemico di antimicrobici, antinfiammatori, inibitori delle proteasi;
- Moisture imbalance (squilibrio idrico): La disidratazione cutanea rallenta la migrazione delle cellule epiteliali e un eccesso di liquidi causa la macerazione dei margini della

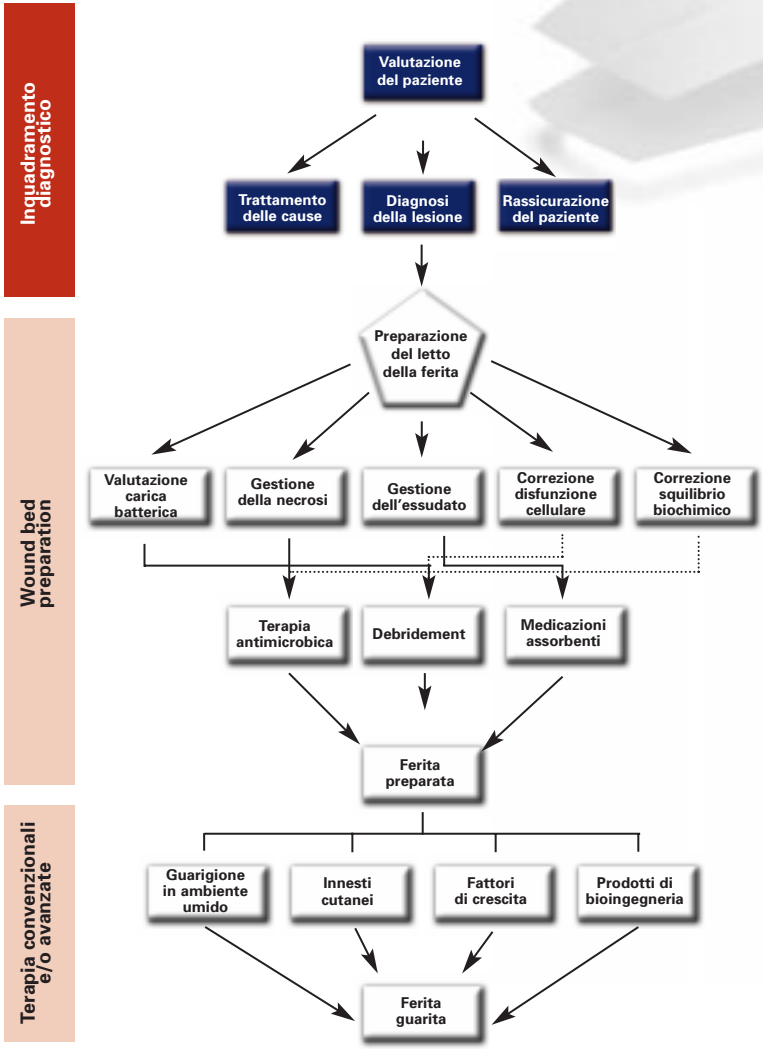
ferita. In questi casi vanno applicate medicazioni che mantegono il corretto grado di umidificazione tissutale e vanno rimossi i liquidi utilizzando la compressione, la pressione negativa o altre metodiche;

- Epidermal margin (margini dell'epidermide): i cheratinociti che non migrano e le cellule della ferita che non rispondono agli stimoli impediscono la rimarginazione dei tessuti. Occorre pertanto assicurare la migrazione dei cheratinociti e la risposta delle cellule della ferita prendendo in considerazione terapie correttive come debridement, trapianti cutanei, prodotti biologici o terapie aggiuntive.

È utile ribadire che la preparazione del letto di una ferita non coincide con la sola rimozione del tessuto necrotico (debridement), ma deve tenere altrettanto in considerazione la presenza dell'essudato, dell'infezione e la loro eliminazione. La composizione dell'essudato delle ferite croniche, a differenza di quello delle lesioni acute, è tale da rallentare e bloccare la proliferazione di cellule chiave quali i cheratinociti, i fibroblasti e le cellule endoteliali. In particolare, l'iperproduzione di metalloproteinasi determina l'alterazione della matrice essenziale, con degenerazione dei componenti, quali proteine e fattori di crescita, indispensabili sia per la migrazione delle cellule infiammatorie che per la riepitelizzazione. Inoltre, le macromolecole di provenienza vasale (fibrina, fibrinogeno) presenti nell'essudato bloccano anch'esse i fattori di crescita, rendendoli inutilizzabili ai fini dell'angiogenesi e quindi della cicatrizzazione.

Le conoscenze sul microambiente biologico delle lesioni croniche sono ancora molto scarse e ciò rende difficile l'approccio terapeutico. Tra i numerosi ostacoli alla riparazione - necrosi, quantità e qualità dell'essudato, carica batterica - vanno inoltre ricordate le alterazioni fenotipiche delle cellule. È stato infatti dimostrato che i fibroblasti presenti nelle lesioni croniche "invecchiano" e non rispondono ai fattori di crescita. La presenza di tali cellule alterate in sede di lesione può essere definita con il termine di "carica cellulare". Un'efficace azione di debridement determina la rimozione delle "carica cellulare" e il ripristino dei fisiologici stimoli alla riparazione. Tra i mezzi che possono essere utilizzati per l'eliminazione dei principali ostacoli alla riparazione, e quindi per la correzione del microambiente, si possono citare i prodotti a lento rilascio di iodio. Questi, oltre ad esercitare una efficace azione antibatterica, rimuovono l'essudato e con esso le macromolecole e gli elementi cellulari di disturbo ai fisiologici processi riparativi.

Si può realisticamente pensare che le conoscenze sulla preparazione del letto di una ferita avranno nei prossimi anni una continua evoluzione, che favorirà lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici. Il concetto di wound bed preparation ci permette di razionalizzare l'approccio terapeutico alle ferite croniche a tutto vantaggio del paziente e il suo approfondimento ci consentirà di sviluppare una strategia a lungo termine per affrontare con successo le barriere che rallentano o impediscono i processi riparativi. In questa pubblicazione ci si propone di illustrare la preparazione del letto della ferita (vedi algoritmo della Figura 1), descrivendone le varie tappe ed enfatizzando gli elementi chiave della terapia locale - bilancio batterico, trattamento della necrosi, equilibrio biochimico, gestione dell'essudato e delle disfunzioni cellulari - al fine di ottenere le condizioni ottimali perché possa svolgersi il fisiologico processo di cicatrizzazione


Inquadramento diagnostico
Valutazione del paziente
Trattamento delle cause
Diagnosi della lesione
Rassicurazione del paziente
Wound bed preparation
Preparazione del letto della ferita
Valutazione carica batterica
Gestione della necrosi
Gestione dell'essudato
Correzione disfunzione cellulare
Correzione squilibrio biochimico
Terapia antimicrobica
Debridement
Medicazioni assorbenti
Ferita preparata
Terapia convenzionali e/o avanzate
Guarigione in ambiente umido
Innesti cutanei
Fattori di crescita
Prodotti di bioingegneria
Ferita guarita

Inquadramento diagnostico

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

Una delle fasi critiche nel trattamento delle ulcere è rappresentata dalla raccolta di un'attenta anamnesi e dalla verifica dei farmaci assunti dal paziente.
Lo stato di salute del paziente influenza in modo preponderante i processi di cicatrizzazione. Numerosi fattori locali e sistemici, patologie e farmaci possono interferire con il processo di cicatrizzazione (Cohen et al. 1992) [Tabella 2].
Malattie metaboliche fra cui il diabete mellito portano ad una aumentata incidenza di infezioni post-chirurgiche e possono aumentare i tempi di guarigione (Mekke e Westerhof 1995; Levin 1993; DCCTRg 1993). Alterazioni della coagulazione (dovute sia a patologie ereditarie che all'uso di anticoagulanti come eparina e warfarin) hanno un effetto negativo sulle fasi precoci della cicatrizzazione (Kerstein 1997).
La malnutrizione può rappresentare un fattore chiave della cicatrizzazione.
In particolare la carenza proteica e vitaminica privano l'organismo di nutrienti essenziali per il processo di guarigione (Kerstein 1997; Jung e Winter 1998; Sibbald et al. 2000). Anche la sola carenza vitaminica, in particolare di vitamine A e C, influenza negativamente la cicatrizzazione. La vitamina A interviene in tutte le fasi della cicatrizzazione e la sua assenza porta alla riduzione della fibronectina extracellulare, determinando una diminuzione della chemiotassi cellulare, dell'adesione cellulare e della riepitelizzazione. Anche la vitamina C riveste un ruolo importante, tanto è vero che un ritardo di cicatrizzazione è caratteristico dello scorbuto; la carenza di vitamina C può, inoltre, portare alla recidiva di ulcere già guarite (Mazzotta 1994).
I minerali, quali lo zinco ed il ferro, intervengono anch'essi nel meccanismo di guarigione. Una carenza di zinco, oltre a provocare un ritardo di

guarigione delle ferite, comporta una riduzione del numero di linfociti e una maggiore suscettibilità alle infezioni. Il ferro interviene come cofattore degli enzimi coinvolti nella sintesi del DNA, fondamentale per la divisione cellulare. Di conseguenza, una carenza marziale inibisce la proliferazione cellulare, in particolar modo delle cellule interessate nel processo di detersione e di cicatrizzazione (Mazzotta 1994).
La presenza di patologie importanti o sistemiche può portare a una inibizione della cicatrizzazione. Le malattie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide e il lupus sistemico, come anche la terapia steroidea ed immunosoppressiva utilizzata nel controllo di tali patologie, possono interferire con la cicatrizzazione (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000). L'influenza negativa delle alterazioni del sistema immunitario sul processo di cicatrizzazione è diventato un problema sempre più comune in relazione al diffondersi dell'infezione da HIV (Kerstein 1997). È stato osservato come il trattamento con glucocorticoidi porti ad una ridotta sintesi di collagene e a un ritardo di riepitelizzazione nelle lesioni dermiche (Jung e Winter 1998).

TRATTAMENTO DELLE CAUSE

Nell'ambito del trattamento olistico delle ferite, appare cruciale agire sulle cause sottostanti (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000; Falanga 2000). È importante assicurarsi che sia presente un adeguato apporto ematico, che garantirà il più rapido svolgimento del processo di cicatrizzazione (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000). Risulta quindi essenziale diagnosticare una eventuale patologia vascolare all'inizio del trattamento - in particolare nei pazienti affetti da ulcere degli arti inferiori o che presentino disordini metabolici quali il diabete (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000). In assenza di un'adeguata perfusione, si avrà una carenza di apporto di

Tabella 2

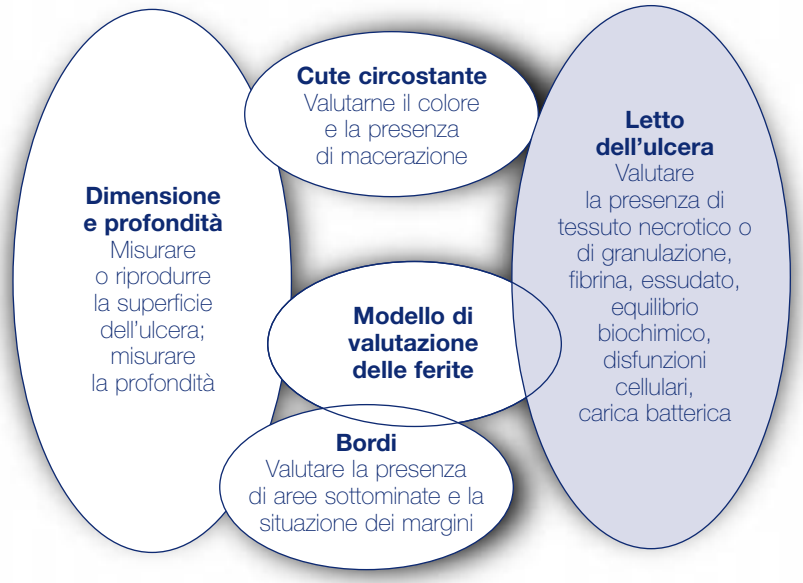
Fattori sistemici e locali che possono interferire con il processo di cicatrizzazione

Fattori sistemici	Fattori locali
Diabete	Necrosi
Anemia	Infezione
Alterazioni della coagulazione	
Malnutrizione	Essudato
carenza proteica	Alterazioni biochimiche locali
carenza vitaminica (A,C ed E)	Disfunzione cellulare
carenza in minerali (zinco e ferro)	
Compromissione del circolo vascolare	
Terapia immunosoppressiva	

Kerstein 1997

Figura 2

Fattori da prendere in considerazione nella valutazione diagnostica di una ferita



(Kerstein 1997)

elementi nutrienti e di ossigeno, ambedue necessari per supportare l'ampia richiesta metabolica associata con il processo di cicatrizzazione. Inoltre, anche l'afflusso delle componenti cellulari del sistema immunitario (leucociti e macrofagi), fondamentali per il processo di cicatrizzazione, risulta ridotto. Anche la presenza di un'insufficienza venosa influenza negativamente il processo di cicatrizzazione, impedendo la rimozione spontanea dei detriti dal letto dell'ulcera (Kerstein 1997).
Le proteine risultano fondamentali per la formazione di nuovo tessuto di granulazione e un'importante carenza proteica, come si è detto, comporta un ritardo di guarigione delle ferite, per ridotta immunocompetenza e maggiore suscettibilità alle infezioni (Mazzotta 1994). Negli Stati Uniti è stato raccomandato che, nei pazienti affetti da ulcere, la dose proteica giornaliera venga aumentata da 2,0 a 4,0 g/Kg, contro gli 0,8 g/Kg/die raccomandati ai soggetti in buona salute (Mazzotta 1994). La presenza di una carenza proteica viene abitualmente diagnosticata attraverso la concentrazione dell'albumina sierica e, pur con certe variazioni, è stato evidenziato come una concentrazione di albumina inferiore a 3.0 g/L comporti un ritardo di cicatrizzazione (Mazzotta 1994; Sibbald et al. 2000).

DIAGNOSI DELLA LESIONE

La documentazione dell'ulcera include la raccolta della storia clinica, l'osservazione della sede, della profondità e delle dimensioni, la descrizione dell'aspetto del letto della ferita e della cute circostante, un'analisi dell'essudato e la segnalazione della presenza di dolore (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000). [Vedi Figura 2] per un esempio di modello di valutazione di una ferita.

Storia clinica

È importante per il medico raccogliere informazioni sull'epoca di comparsa

dell'ulcera, sulle precedenti terapie utilizzate e valutare anche la tendenza alla recidiva. Le informazioni così raccolte possono indirizzare verso una terapia profilattica antimicrobica, o verso una più attenta analisi della presenza di fattori locali o generali che possano interferire con la cicatrizzazione. Queste informazioni risultano importanti al fine di evitare la ripetizione di precedenti trattamenti risultati inefficaci e per verificare se una precedente diagnosi è stata imprecisa.

Sede e dimensioni

La sede precisa dell'ulcera e le sue dimensioni (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000) possono aiutare il clinico a ipotizzare il tempo necessario per la guarigione. Un'ulcera in una sede caratterizzata da un buon apporto vascolare cicatrizzerà più rapidamente di un'ulcera localizzata in un'area periferica del corpo, che più facilmente può presentare un'insufficiente vascolarizzazione. Bisogna inoltre ricordare che il processo di cicatrizzazione può essere influenzato dalla presenza di un'aderenza cutanea; per esempio, una ferita localizzata sopra la cresta tibiale guarirà più lentamente a causa dell'aderenza cutanea alla prominenza ossea (Kerstein 1997).

La profondità e la superficie dell'ulcera influenzano in modo importante la guarigione e, pertanto, questi aspetti devono essere attentamente valutati prima di procedere ad ogni trattamento. La lesione deve essere attentamente ispezionata per escludere la presenza di esposizione ossea, fistole e tessuto sottominato (Kerstein 1997; Sibbald et al. 2000).

Situazione del letto e caratteristiche dell'essudato

La situazione del letto dell'ulcera può fornire indicazioni sulla progressione della cicatrizzazione e sulla efficacia del trattamento (Sibbald et al. 2000). La presenza di escara nerastra è indicativa di tessuto necrotico o devitalizzato e può essere molle o secca. Per ottenere una guarigione è essenziale che il tessuto necrotico venga rimosso.
Il letto dell'ulcera può presentare tessuto fibrinoso giallastro, di aspetto compatto o molle. Un fondo giallastro compatto e consistente indica la presenza di strutture quali fascia, grasso sottocutaneo o anche di una base di fibrina, utile per il futuro sviluppo di tessuto di granulazione, e non necessita di rimozione. La presenza di tessuto giallastro molle, disvitale, indica invece la presenza di un processo infettivo o di fibrina degradata, imponendo la necessità della sua rimozione perché sia favorito il progredire del processo di cicatrizzazione (Sibbald et al. 2000).
La comparsa di tessuto di granulazione compatto e umido, di colore rosa salmone, rappresenta un chiaro segno che la terapia in atto risulta efficace e che la cicatrizzazione sta progredendo normalmente.

Tabella 3

Caratteristiche dell'essudato nelle ulcere croniche

Descrizione dell'essudato
• Quantità dell'essudato (descritto come scarso, moderato o abbondante)
• Caratteristiche dell'essudato (descritto come sieroso, ematico, purulento, o una combinazione di esse).
• Odore dell'essudato (presenza o assenza).

(Sibbald et al. 2000)

Questa fase viene generalmente seguita dalla comparsa, ai bordi dell'ulcera, di tessuto riepitelizzato di colore roseo (Sibbald et al. 2000). Tradizionalmente l'essudato viene descritto in base alla quantità, alle caratteristiche e all'odore (Tabella 3). Anche in presenza di essudato chiaro, una sua particolare abbondanza è un indice della presenza di edema o di un'aumentata carica batterica o ancora della comparsa di un'infezione (Sibbald et al. 2000).

I margini e la cute circostante

Un aspetto importante è rappresentato dalla osservazione regolare dei bordi dell'ulcera, al fine di monitorare la possibile comparsa di eritema, edema, dolore, o macerazione della cute circostante. La loro presenza può indicare l'insorgenza di uno stato infiammatorio o di un'infezione, come anche quella di effetti collaterali al trattamento in atto (Van Rijswjk 1993; Sibbald et al. 2000). In particolare la comparsa di macerazione può rappresentare la conseguenza della prolungata esposizione della cute all'essudato dell'ulcera, indicando che la medicazione utilizzata non è appropriata, o non viene cambiata abbastanza frequentemente, portando quindi alla creazione di un ambiente eccessivamente umido.

Risulta anche importante evitare l'esposizione della ferita a sostanze allergeniche, dal momento che le ulcere croniche ne permettono una penetrazione ottimale con conseguente interazione sistemica con il processo immunitario (Sibbald et al. 2000).

Classificazione delle ferite

È importante per il clinico avere dei sistemi di classificazione delle ferite che possano indirizzarlo nell'approccio terapeutico, sia nelle fasi iniziali, sia nella valutazione in itinere dell'efficacia del trattamento. Falanga (2000) ha sviluppato una classificazione in cui vengono combinati due indici riferiti all'aspetto della ferita e alla quantità di essudato presente (Tabella 4). Secondo lo schema proposto, la presenza di tessuto di granulazione viene suddivisa in 3 fasce, a seconda che tale tessuto si estenda per il 100% (A), fra il 50 e il 100% (B), per meno del 50% (C) della superficie della ferita. Se si è formata un'escara, indipendentemente dalla sua

Tabella 4

Sistema di classificazione per la diagnosi e valutazione in itinere della ferita e delle capacità di rimarginazione

Aspetto della ferita				Stato dell'essudato nella ferita
Punteggio	Granulazione	Tessuto Fibrinoso	Escara	
A	100%	-	-	1. **Sotto pieno controllo.** Quantità scarsa o assente. Nessuna richiesta di medicazione assorbente; se clinicamente ammesso la medicazione viene cambiata su base settimanale
B	50-100%	+	-	2. **Sotto parziale controllo.** Quantità moderata. È necessario cambiare la medicazione 2-3 volte la settimana
C	<50%	+	-	
D	qualsiasi quantità	+	+	3. **Assenza di controllo.** Ferita che produce molto essudato. È necessario applicare medicazioni assorbenti una o più volte al giorno

(Falanga, 2000)

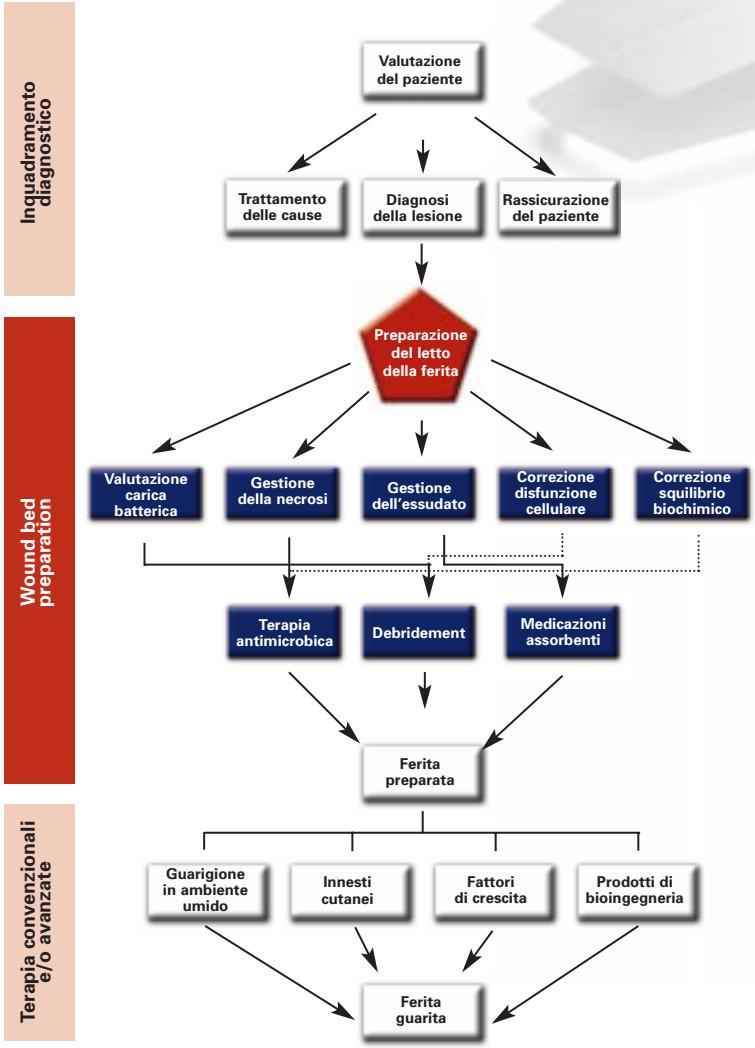
estensione e da quanto tessuto di granulazione è presente, la ferita viene contraddistinta come D. L'essudato viene contrassegnato con il valore 1, se la risposta al trattamento è adeguata e non è necessario cambiare la medicazione più di una volta alla settimana. Si usa il valore 2 per indicare quelle condizioni in cui la presenza di essudato è tale da richiedere 2-3 cambi di medicazione la settimana, e 3 quando la presenza di essudato è tale da richiedere il rinnovo della medicazione una volta al giorno. Lo staging della ferita deriva dalla combinazione della lettera con il numero. Alcuni dati preliminari indicherebbero che il sistema ha una sua validità predittiva della potenzialità di rimarginazione della ferita, anche se alcune domande cliniche (es.: se un punteggio A2 rispetto al B1 è da ritenersi migliore sul piano prognostico o viceversa) richiedono approfondimenti e ricerche ulteriori.

Valutazione del dolore

La dolorabilità della ferita può rappresentare un importante segnale di un inadeguato trattamento. Il dolore quindi deve essere valutato quantitativamente e documentato con regolarità. Il dolore cronico dell'ulcera può essere distinto in dolore episodico, dolore episodico ricorrente, e dolore continuo (Krasner 1997). Il dolore episodico può essere conseguente all'atto della detersione o ad un trauma nella sede dell'ulcera, e può essere controllato mediante l'uso di analgesici. Il dolore episodico ricorrente viene frequentemente sperimentato dai pazienti in concomitanza con il cambio della medicazione. In alcuni casi, una adeguata terapia antidolorifica può essere quindi impostata in corrispondenza delle medicazioni.
Il dolore continuo può indicare che la causa sottostante dell'ulcera non è stata trattata adeguatamente, ma essere anche indice della comparsa di un processo infettivo. Appare quindi essenziale che il medico identifichi se il dolore continuo ha origine dall'ulcera o dai tessuti circostanti (Sibbald et al. 2000).

RASSICURAZIONE DEL PAZIENTE

Una lesione che non guarisce rappresenta una fonte di preoccupazione non indifferente per un paziente, e gioca un ruolo fondamentale nel valutare negativamente la propria qualità di vita. Occorre, pertanto, che questo aspetto non sia trascurato, rassicurando il paziente sulle possibilità di guarigione che la terapia, ben condotta, è in grado di garantire. Senza dimenticare che un paziente adeguatamente motivato aderisce meglio alle richieste terapeutiche ed è più osservante delle norme comportamentali prescritte, contribuendo a migliorare così e possibilmente abbreviare i tempi di guarigione.


Inquadramento diagnostico
Valutazione del paziente
Trattamento delle cause
Diagnosi della lesione
Rassicurazione del paziente
Wound bed preparation
Preparazione del letto della ferita
Valutazione carica batterica
Gestione della necrosi
Gestione dell'essudato
Correzione disfunzione cellulare
Correzione squilibrio biochimico
Terapia antimicrobica
Debridement
Medicazioni assorbenti
Ferita preparata
Terapia convenzionali e/o avanzate
Guarigione in ambiente umido
Innesti cutanei
Fattori di crescita
Prodotti di bioingegneria
Ferita guarita

Preparazione del letto della ferita

RAZIONALE PER LA WOUND BED PREPARATION

La formazione di un letto della ferita "sano" rappresenta un prerequisito essenziale per l'impiego di ogni prodotto attualmente disponibile per il trattamento delle ulcere. Se questa regola non viene rispettata, anche il prodotto più sofisticato e costoso per la riparazione cutanea non sarà in grado di svolgere la prevista azione terapeutica. La Tabella 5 riassume le caratteristiche delle ulcere croniche e le relative strategie terapeutiche. Sono rappresentati aspetti di base (fattori emodinamici, edema, infezione, tessuto necrotico) e aspetti complessi. Gli aspetti di base sono condivisi anche dalle lesioni acute, ma quando ci muoviamo nelle caratteristiche più complesse delle ulcere croniche, emergono altri parametri. Per esempio, le ulcere croniche presentano problemi connessi con l'elevata carica batterica, la presenza di tessuto necrotico ed essudato (la cosiddetta carica necrotica), ritardo di guarigione, presenza di fibrina ed intrappolamento dei fattori di crescita. Più recentemente, è stata riconosciuta l'importanza dei biofilm, rappresentati da matrice degradata, e delle modificazioni fenotipiche (carica cellulare) delle cellule presenti nell'ulcera.

VALUTAZIONE DELLA CARICA BATTERICA

Il trattamento delle ulcere è sempre stato influenzato in modo preponderante dalla preoccupazione del medico riguardo la possibile comparsa di un'infezione. Tutte le ulcere croniche contengono comunque batteri e la loro presenza non indica necessariamente l'esistenza di un'infezione o comporta obbligatoriamente un ritardo di guarigione. (Kerstein 1997; Dow et al., 1999). Questo concetto ha trovato un grande sostenitore fin dagli albori della microbiologia nello stesso Louis Pasteur, che oltre 100 anni fa

affermava: “non è il germe che conta, quanto la sede dove viene riscontrato” (Pasteur 1880).
La presenza di batteri in corrispondenza di un’ulcera può essere divisa in tre categorie: contaminazione, colonizzazione ed infezione (Dow et al. 1999; Sibbald et al. 2000).

- Contaminazione dell’ulcera - viene definita come la presenza di microrganismi non-replicanti nell’ulcera, e riguarda la maggior parte dei microrganismi presenti nel letto dell’ulcera.
- Colonizzazione dell’ulcera - viene definita come la presenza di microrganismi in attiva replicazione aderenti all’ulcera, in assenza comunque di danno all’organismo ospite.
- Infezione dell’ulcera - viene definita dalla presenza di microrganismi in attiva replicazione all’interno di un’ulcera, con conseguente danno all’organismo ospite. Un microrganismo patogeno può inizialmente colonizzare un’ulcera senza creare danni, ma una volta che si è verificato un aumento della carica batterica, la colonizzazione trasforma lentamente e subdolamente la ferita al punto che essa (Thompson e Smith 1994), inizialmente, anche senza comportare una estesa invasione dei tessuti, è comunque sufficiente ad inibire la guarigione dell’ulcera. Infine, con l’aumento della carica batterica, si manifesta una infezione conclamata dell’ulcera o una eventuale disseminazione sistemica (sepsi) [Dow et al. 1999].

ANALISI MICROBIOLOGICA DI UN’ULCERA CRONICA

Sono diversi gli approcci che consentono di effettuare l’analisi microbiologica di un’ulcera cronica (Tabella 6). Nella valutazione di routine della carica batterica, la batteriologia semiquantitativa rimane attualmente la metodica più pratica. I risultati di questo esame risultano ad ogni modo correlati con il gold standard della biopsia quantitativa descritta per la prima volta da Levine et al. nel 1976 (vedi anche Dow et al. 1999), anche se i suoi risultati possono essere poco specifici (Sapico et al. 1980). Occorre tenere presente

Tabella 5

Anomalie e misure correttive, per condizioni da semplici a complesse, nella preparazione del letto della ferita

	Anomalie				
SEMPLICI	Tessuto necrotico Edema Infezione Fattori emodinamici	Biofilms Tessuto necrotico ed essudato (carica necrotica)	Matrice degradata Fibrina, intrappolamento di fattori di crescita Metalloproteinasi	Carica cellulare Modificazioni del fenotipo delle cellule dell’ulcera	COMPLESSE
	▼	▼	Correzioni ▼	▼	
	Detersione Antibiotici Chirurgia	Antisettici a lento rilascio Medicazioni Enzimi Detersione	Materiali di matrice Fibrinolisina Fattori di crescita Inibitori MMP di mantenimento	Chemioterapia cellulare Terapia cellulare, cute coltivata Cellule staminali Terapia genica	

Tabella 6

Tecniche di valutazione di un processo infettivo nelle ulcere croniche

Tecnica	Descrizione	Vantaggi	Svantaggi	Indicazioni e raccomandazioni
Biopsia quantitativa	Il tessuto viene biopsiato, posto in una centrifuga per tessuti insieme ad un volume conosciuto di diluente e omogenato per liberare i microrganismi dalla matrice tissutale. L'omogenato viene sottoposto a progressive diluizioni e posto in coltura. Dopo l'incubazione, viene effettuata la conta delle colonie	Valutazione dei microrganismi all'interno del tessuto a differenza dei metodi che valutano la colonizzazione di superficie	Procedura invasiva. Alcune sedi di prelievo possono avere difficoltà a guarire. Lunga da effettuare. Costosa. Può essere poco sensibile	Riservata soprattutto ai trial, clinici ed agli studi scientifici
Tampone quantitativo	Il tampone viene ruotato su un'area dell'ulcera di 1 cm^2 e agitato in 1 ml di terreno di trasporto. Quindi subisce progressive diluizioni e viene messo su piastra	Quasi equivalente alla biopsia quantitativa. Non richiede biopsia	Lunga da effettuare, costosa. Alternativa alla biopsia quantitativa ma meno studiata. Può sovrastimare la conta delle colonie, rispetto alla biopsia quantitativa, di 1 log	Richiede ulteriori studi per definirne esattamente il ruolo

Tecnica	Descrizione	Vantaggi	Svantaggi	Indicazioni e raccomandazioni
Tampone semiquantitativo	Il tampone viene fatto ruotare attraverso il letto dell'ulcera e messo in coltura in capsule di Petri, quindi strisciato in quattro quadranti	Rapido, poco costoso, riproducibile. I risultati appaiono correlati con quelli della biopsia quantitativa	Scarsamente specifico. La inadeguata preparazione del letto dell'ulcera può risultare in una eccessiva presenza di colonie di superficie	Procedura di scelta nella corrente della pratica clinica
Tecnica del vetrino rapido	La biopsia del letto dell'ulcera viene pesata, diluita dieci volte e omogenata. Una quantità di 0,02 ml viene posizionata su un vetrino, fissata al calore e colorata. Un singolo batterio per campo corrisponde a più di 10^5 CFU (unità formanti colonie)/g di tessuto	Estrema rapidità di risultati (10-15 minuti). Possono essere evidenziati la morfologia dei microrganismi e di colorazione	Gli organismi possono non essere identificati. La tecnica è legata alla sensibilità dell'operatore	Tecnica rapida per determinare se può essere effettuata una rimarginazione in sicurezza per prima o per seconda intenzione
Irrigazione-aspirazione	Il fluido dell'ulcera viene aspirato e messo in coltura	Tecnica di coltura atraumatica e non invasiva che può rappresentare una alternativa alla biopsia	Non valuta quantitativamente la carica batterica	Tecnica sperimentale che richiede ulteriori approfondimenti

(Dow et al. 1999)

Tabella 7

Fattori sistemici che aumentano il rischio di infezione

- Patologie vascolari
- Edema
- Diabete mellito
- Abuso di alcool
- Fumo
- Trattamento con corticosteroidi

che se il letto dell'ulcera non viene preparato adeguatamente, i risultati possono risultare discordanti e non significativi (Sibbald et al. 2000).

VARIABILI CHE CONDIZIONANO LA CARICA BATTERICA DELL'ULCERA

Alcuni fattori devono necessariamente essere presi in considerazione dal medico, in quanto condizionano notoriamente la carica batterica di un'ulcera e aumentano il rischio di infezione conclamata. Fra questi la quantità di tessuto necrotico e di essudato, il numero dei microrganismi, la patogenicità dei batteri e le caratteristiche dell'organismo ospite. Possiamo tenere conto dei fattori critici descrivendoli all'interno della seguente equazione:

$$\textbf{infezione} = \frac{\text{carica batterica x virulenza}}{\text{resistenza dell'organismo ospite}}$$

Essa sta a indicare che, nonostante la carica batterica e la virulenza rappresentino fattori importanti nell'evoluzione di un processo infettivo, la resistenza dell'organismo ospite rimane un fattore di importanza critica (Dow et al. 1999; Sibbald et al. 2000). La resistenza dell'organismo ospite rappresenta quindi la variabile più importante nella patogenesi di un'infezione dell'ulcera, e deve essere accuratamente valutata ogni qualvolta un'ulcera cronica non presenti tendenza alla guarigione (Dow et al. 1999). La resistenza dell'ospite può essere determinata andando a valutare i fattori locali e sistemici che possono condizionare un ritardo di guarigione nel paziente.
I fattori locali che possono aumentare le probabilità di infezione sono alcune caratteristiche dell'ulcera come la dimensione, la profondità e il tempo di comparsa. Per esempio, le lesioni di maggiori dimensioni sono associate con un maggior danno dell'organismo ospite e di conseguenza comportano un rischio maggiore di infezione. La localizzazione dell'ulcera sopra una prominenza ossea, come in sede pretibiale, con associata distruzione dei tessuti molli, può portare ad un processo osteomielitico (Dow et al. 1999). Altrettanto importante è la situazione vascolare dell'ulcera; in condizioni di ridotto apporto vascolare si assiste generalmente ad un'assenza di guarigione (EWGCLI 1991; Carter 1993). Un'ulcera perfusa in modo inadeguato difficilmente presenterà i tipici aspetti della reazione infiammatoria. La resistenza dell'ospite può essere compromessa anche da fattori sistemici (Tabella 7), come i disordini metabolici (diabete mellito - livelli aumentati della glicemia possono inoltre indicare la presenza di un'infezione locale o sistemica), le vasculopatie, la presenza di edema, la malnutrizione. Inoltre, abitudini di vita quali il fumo, l'assunzione di droghe o l'abuso di alcool possono avere un effetto dannoso sulla resistenza dell'ospite (Dow et al. 1999).
L'uso di farmaci immunosoppres-

sivi rappresenta un fattore importante da tenere in considerazione nella valutazione di un'ulcera infetta, in quanto tali farmaci possono mascherare segni di infezione locale o di sepsi generalizzata (Dow et al. 1999).

Dati sperimentali indicano come, indipendentemente dal tipo di organismo, un effetto negativo sulla cicatrizzazione si verifichi quando sia presente nel letto dell'ulcera un numero di batteri compreso fra 10^5 e 10^6 organismi per grammo (Dow et al. 1999), anche se altri studi hanno evidenziato come molte ulcere croniche con una carica batterica superiore a 10^5 guariscano spontaneamente senza problemi (Robson et al. 1973). Si ritiene quindi che il numero di microrganismi all'interno di un'ulcera non rivesta la stessa importanza che hanno invece il tipo e la patogenicità: per esempio, anche un basso numero di streptococchi può comportare problemi importanti. Al di là della virulenza del patogeno, la presenza stessa di una elevata carica batterica, associata o meno ad infezione conclamata, ha spesso come conseguenza un aumento dell'essudato; ciò ne indurrà la rimozione, riducendo la quantità di tessuto favorevole alla progressione dell'infezione. Falanga nel 2000 ha suggerito come la presenza di strati di materiale aderente al letto dell'ulcera, definiti "biofilm", rappresenti un altro fattore importante nella patogenesi dell'infezione, e che quindi grande attenzione dovrebbe essere data alla loro presenza. Questi biofilms rappresentano colonie batteriche altamente organizzate che permettono ai microrganismi di interagire vicendevolmente scambiandosi nutrienti e metaboliti. I biofilm sono foci protetti di infezione e di resistenza batterica all'interno dell'ulcera, che proteggono i batteri dall'effetto degli agenti antimicrobici, antibiotici ed antisettici (Davey e O'Toole 2000).

TERAPIA ANTIMICROBICA

L'antibiotico-resistenza si è sviluppata come una conseguenza dell'elasticità genetica dei batteri, alcuni dei quali producono enzimi che sono in grado di distruggere gli antibiotici sia prima sia dopo il loro ingresso nel corpo batterico, o hanno acquisito la capacità di estromettere gli antibiotici dalla cellula o ancora sono in grado di alterare la forma di molecole bersaglio degli antibiotici. Pertanto è diventato oggi essenziale riservare l'impiego degli antibiotici alle situazioni di assoluta necessità, utilizzando inoltre la minor varietà possibile di prodotti (Sibbald et al. 2000). Gli agenti antisettici per uso locale possono validamente essere impiegati nel trattamento delle ulcere. Benché alcuni di questi prodotti siano dotati di attività citotossica, se utilizzati correttamente si dimostrano agenti antimicrobici estremamente efficaci (Sibbald et al. 2000). Inoltre, a differenza degli antibiotici, che presentano uno specifico meccanismo d'azione e risultano quindi efficaci nei confronti di un ristretto spettro di microrganismi, gli agenti antibatterici, quali per esempio lo iodio (sotto forma di cadexomero iodico), presentano un'attività antibatterica rivolta a tre aree bersaglio - la membrana cellulare, gli organuli citoplasmatici e l'acido nucleico batterico. Questo effetto antibatterico su più bersagli, suggerisce che la resistenza batterica si possa sviluppare meno facilmente.

Antisettici a lento rilascio

Gli antisettici, utilizzati in passato in modo improprio, sono adesso tornati alla ribalta grazie alle formulazioni a lento rilascio, al punto da avere rivoluzionato il modo di affrontare la colonizzazione batterica, entrando a fare parte integrante della WBP. Numerose preparazioni, a base di iodio o argento, sono adesso disponibili per ridurre in modo efficace la carica batterica.
L'uso dello iodio nel trattamento delle ulcere è stato per lungo tempo oggetto di controversie per la possibilità di effetti tossici. La introduzione di formulazioni a

Tabella 8

Conseguenze della mancata detersione dell'ulcera

- Presenza di un substrato ottimale per la crescita batterica, con aumentato rischio di infezione, amputazione, sepsi e morte.
- Creazione e mantenimento di un carico metabolico a livello dell'ulcera.
- Infiammazione ingravescente ed invasione linfocitaria con arresto della progressione delle fasi proliferativa e di rimodellamento della cicatrizzazione.
- Compromesso ripristino delle strutture e della funzionalità cutanea.
- Impossibilità di valutare la reale profondità dell'ulcera.
- Perdita di proteine.
- Gestione dell'odore.
- Impedimento della regolare progressione dell'ulcera, a causa dell'azione deformante del tessuto necrotico.
- Aumentato rischio, nelle ustioni, di cicatrizzazione ipertrofica con ritardo di cicatrizzazione e danno estetico residuo

(Baharestani 1999)

lento rilascio, come il cadexomero iodico, contenenti quantità di iodio inferiori all'1%, ha evidenziato l'assenza di tossicità per il tessuto neoformato e addirittura una stimolazione della cicatrizzazione (Zhou et al. 2001). Il cadexomero iodico è composto da microsfere di amido, legate con ponti di etere e iodio. Lo iodio appare legato fisicamente alla matrice di gel di amido; solo quando viene a contatto con acqua o essudato, il gel si rigonfia ed una frazione dello iodio immobilizzato viene rilasciata come "iodio libero" nel mezzo circostante, in quantità tali da assicurare l'azione antibatterica senza produrre citotossicità. Il cadexomero iodico presenta una capacità di assorbimento dei fluidi molto elevata: quando viene applicato su un'ulcera, 1 g di cadexomero può infatti assorbire fino a 6 ml di acqua o fluidi. La capacità di scambi ionici è inoltre tale da promuovere l'acidità del pH, favorendo le proprietà antimicrobiche dello iodio.
L'azione antibatterica è diretta su tre aree target: la membrana cellulare, gli organuli citoplasmatici e l'acido nucleico batterico. Lo iodio aggredisce inoltre i batteri danneggiando le proteine ed i lipidi di membrana ed attraverso un meccanismo indiretto, esplicando l'effetto battericida a livello intracellulare dopo fagocitosi. Presenta un ampio spettro d'azione, esteso anche ai Gram negativi, tanto da essere stato indicato come il trattamento di scelta nelle ulcere degli arti inferiori colonizzate da *Pseudomonas aeruginosa* (Danielson L. et al., 1997).
Benché lo iodio venga utilizzato in clinica da diversi anni, il suo ruolo nella cicatrizzazione non è stato ancora completamente chiarito, anche se appare evidente che la sua azione biologica non si esaurisce nell'attività antibatterica. Sono stati in effetti evidenziati, dopo trattamento con cadexomero iodico, una maggior proliferazione delle cellule basali dell'epidermide ed un aumento della produzione di TNF-α. Quest'ultimo effetto non viene osservato in presenza del solo cadexomero, indicando quindi come il meccanismo d'azione sia mediato dallo iodio stesso (Falanga 2002).
Da secoli sono note anche le proprietà antimicrobiche ad ampio spettro dell'argento e negli anni sono stati sviluppati diversi sistemi medicali per il trasporto dell'argento (Argento Colloidale, $AgNO_3$, SSD).Il limite maggiore di questi sistemi è di portare in sede di lesione grandi quantitativi di Ag in brevi periodi.
Lo sviluppo di nuovi sistemi di rilascio di una particolare formulazione dell'argento in *nanocristalli* permette oggi di ottenere un lento rilascio di ioni di argento sul letto della lesione, con MIC e MBC più basse di altre formulazioni dell'Ag, tali da

garantire una efficace barriera batterica per almeno 3 o 7 giorni sia contro Gram+, Gram-, sia contro i patogeni resistenti agli antibiotici quali *Pseudomonas, MRSA e VRE* (Yin 1999). che contro i *Miceti* (Wright et al. 1999). È stato inoltre rilevato che l'argento nanocristallino diminuisce la componente infiammatoria nella superficie delle lesioni croniche, agendo attraverso *il controllo* delle MMP che in tali lesioni esplicano un'eccessiva attività di degrado dei fattori crescita, ma non inibendola completamente dal momento che una certa attività di questo tipo è necessaria alla rimozione del tessuto devitalizzato (Kirsner et al. 2001).
Oltre all'azione degli ioni Ag sulla funzione cellulare e sul processo respiratorio della cellula batterica, l'azione di altri tipi di radicali di Ag, gioca un importante ruolo, ancora non pienamente conosciuto, nell'attività antibatterica dell'argento nanocristallino (Demling et al. 2001). Infatti, da studi preclinici risulta che i rivestimenti in argento nanostrutturato devono liberare frazioni attive di Ag che non siano Ag+.
L'evidenza comprende (Demling et al. 2002).:
1 un maggior grado di distruzione dei batteri e funghi che può richiedere un quantitativo 30 volte inferiore ai tradizionali sali di Ag come $AgNO_3$ e la SSD;
2 la modulazione delle MMP;
3 la modulazione di TNF-α;
4 una migliorata rigenerazione cutanea;
5 la diminuzione della produzione di essudato;
6 l'induzione della apoptosi.

Tabella 9

Fattori chiave nella scelta del metodo di detersione

- Velocità
- Selettiva nei confronti dei tessuti
- Dolorabilità dell'ulcera
- Presenza di essudato
- Presenza di infezione
- Costo economico

(Sibbald et al. 2000)

GESTIONE DELLA NECROSI E DETERSIONE

La gestione del tessuto devitalizzato rappresenta un passo essenziale e obbligatorio nell'ambito di un efficace trattamento dell'ulcera (Bergstrom et al. 1994). "Ricettacolo di infezione, il tessuto necrotico prolunga la risposta infiammatoria, impedisce meccanicamente la contrazione dell'ulcera ed ostacola il processo di riepitelizzazione" (Baharestani 1999) - senza detersione, quindi, il processo di cicatrizzazione non può avere inizio. La Tabella 8 elenca le conseguenze della mancata eliminazione del tessuto necrotico. Benché un processo di detersione avvenga spontaneamente nel contesto dell'ulcera, vari studi indicano come, accelerando questo processo, anche la cicatrizzazione risulterebbe più rapida (Steed et al. 1996) [Tabella 9].

Tabella 10

Vantaggi della detersione chirurgica

- Rappresenta la tecnica più rapida ed efficace nel rimuovere il tessuto necrotico, i detriti tossici ed i batteri
- La perfusione locale viene immediatamente incrementata
- Il rischio di infezione viene ridotto in modo significativo
- Il sanguinamento conseguente alla detersione permette la liberazione di numerose citochine che influenzano positivamente le fasi iniziali della cicatrizzazione

(Baharestani 1999)

Esistono quattro diversi metodi di detersione di una ferita, e la loro scelta da parte del medico dipende da vari fattori (Falanga 2000; Sibbald et al. 2000, Romanelli e Mastronicola 2002).

Debridement chirurgico

La detersione chirurgica rappresenta il metodo più veloce ed efficace di rimuovere il tessuto

Tabella 11

Controindicazioni alla detersione chirurgica

Controindicazioni assolute
- Mancanza di esperienza
- Ulcera con scarse possibilità di guarigione (insufficiente vascolarizzazione)
- Setticemia in assenza di copertura antibiotica sistemica
- Paziente non idoneo sotto il profilo medico

Controindicazioni relative
- Paziente in terapia anticoagulante
- Paziente in assistenza domiciliare

Tabella 12

Vantaggi della detersione enzimatica con collagenasi

- Rimozione selettiva del tessuto necrotico
- Non provoca dolore o sanguinamento
- Facile da usare nelle lungo-degenze e al domicilio del paziente
- Può essere utilizzata in associazione con la detersione meccanica e chirurgica
- Stimola la formazione del tessuto di granulazione
- Richiama cellule infiammatorie e fibroblasti a livello dell'ulcera
- Potenzia i meccanismi della cicatrizzazione fisiologici

(Drager e Winter 1999)

devitalizzato e necrotico. In pratica, l'azione del bisturi determina anche un effetto antimicrobico, riducendo la carica batterica e rimuovendo "la carica cellulare" (cioè le cellule diventate senescenti e che quindi interferiscono con il processo di guarigione). La detersione chirurgica viene utilizzata abitualmente quando la necrosi sia particolarmente estesa: il grado di sottominazione e di tunnelizzazione non può essere determinato, è presente una infezione diffusa, devono essere rimossi tessuto osseo e infetto e/o il paziente presenta una sepsi (Sieggreen e Makelbust 1997). Nonostante questa metodica presenti numerosi vantaggi [Tabella 10], il metodo può comportare notevole dolore, sanguinamento (anche se questo permette il rilascio di fattori di crescita dalle piastrine), una batteriemia transitoria e possibile danno di strutture tendinee e nervose (Baharestani 1999)

La detersione chirurgica non può essere adottata in tutti i pazienti ed in tutte le situazioni (Tabella 11). Questa metodica deve inoltre essere attuata da un chirurgo esperto.

Debridement enzimatico

La detersione enzimatica viene attuata tramite l'applicazione locale, sulla superficie dell'ulcera, di enzimi di origine esogena. Questi prodotti agiscono in modo sinergico con gli enzimi endogeni, prodotti dall'organismo. Sinclair e Ryan (1994) hanno stabilito come "il ruolo degli enzimi proteolitici nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non può essere considerato come una semplice azione di detersione. Deve piuttosto essere considerato come uno strumento solista di primaria importanza nella grande orchestra della cicatrizzazione". L'enzima di origine esogena più studiato e utilizzato è la collagenasi batterica estratta dal *Clostridium histolyticum*, che presenta una elevata specificità per i tipi di collagene maggiormente rappresentati a livello cutaneo (collagene tipo I e tipo III) (Drager e Winter 1999;

Jung e Winter 1998).
La collagenasi viene utilizzata con successo per la detersione enzimatica da oltre venticinque anni e presenta molti vantaggi ben definiti (Drager e Winter 1999) [Tabella 12]. Altri prodotti ad attività enzimatica, quali la fibrinolisina/desossiribonucleasi e la papaina/urea hanno incontrato un successo limitato rispetto alla collagenasi batterica.
Inoltre, in aggiunta alla sua peculiare attività detergente, la collagenasi batterica ha mostrato di favorire la chemiotassi e l'attivazione dei macrofagi all'interno dell'ulcera stessa (Radice et al. 1996; Herman e Shujath 1999) [Tabella 13].

Debridement autolitico

Avviene fisiologicamente, per un certo grado, in tutte le ulcere, dove si verifica un processo altamente selettivo che coinvolge i macrofagi e gli enzimi proteolitici endogeni che colliquano e separano spontaneamente il tessuto necrotico e l'escara dal tessuto sano. Le medicazioni umide interattive quali gli idrogel, gli idrocolloidi ecc. possono creare un ambiente ideale per la detersione spontanea, ad opera delle cellule fagocitarie, e stimolare le condizioni ottimali perché avvengano la colliquazione del tessuto disvitale e la promozione del tessuto di granulazione. (Kennedy et al. 1997; Levenson 1996).

Debridement meccanico

La detersione meccanica rappresenta un metodo non selettivo in grado di rimuovere fisicamente il materiale disvitale dall'ulcera. Esempi di detersione meccanica non selettiva includono: medicazioni wet-to-dry, irrigazione dell'ulcera e terapia a getto d'acqua.
Medicazioni wet-to-dry
Rappresentano la forma più semplice di detersione meccanica e vengono utilizzate per indurre la macerazione dell'escara e la sua separazione meccanica una volta che la medicazione viene rimossa dal letto dell'ulcera. (Jeffrey 1995). La metodica presenta comunque alcuni aspetti negativi, fra i quali un marcato disagio del paziente ed il danneggiamento del tessuto neoformato [Tabella 14].
Irrigazione sotto pressione
Comporta l'uso di getti d'acqua sia ad alta che a bassa pressione. L'irrigazione ad alta pressione si è dimostrata efficace nel rimuovere i batteri, il materiale corpuscolato e i detriti necrotici dalle ulcere. Esistono comunque delle riserve riguardo la possibilità che il metodo causi l'infiltrazione dei batteri all'interno dei tessuti molli.

Tabella 13

Modalità di azione degli enzimi utilizzati nel debridement

Fibrinolisina	DNAsi	Papaina	Collagenasi batterica
Scinde la fibrina dei coaguli ematici e l'essudato fibrinoso	Agisce sul DNA dell'essudato purulento	Relativamente inefficace da sola, non è selettiva e richiede la presenza di urea	Degrada il collagene nativo I prodotti di degradazione del collagene hanno azione chemiotattica su macrofagi, fibroblasti e cheratinociti.

(Baharestani 1999)

Tabella 14

Effetti negativi della detersione meccanica wet-to-dry

- Aumento del disagio del paziente al cambio della medicazione
- Danno del tessuto di granulazione neoformato e delle fragili cellule epiteliali
- Possibile essiccamento dell'ulcera e macerazione perilesionale

Terapia a getto d'acqua
È un'altra forma di irrigazione che viene utilizzata per ammorbidire e rimuovere dalla superficie dell'ulcera i tessuti disvitali, i batteri, il tessuto necrotico e l'essudato. Benché questo metodo sia adatto nelle ulcere necrotiche durante la fase infiammatoria, risulta inappropriato nelle ulcere granuleggianti che presentano fragilità dell'endotelio e delle cellule epiteliali.

Debridement di mantenimento
La preparazione del letto di una ferita, come è stato più volte ribadito, deve comportare anche la correzione del microambiente biologico, ovvero l'eliminazione di cellule alterate e di elementi corrotti della matrice. Emerge, nel trattamento delle ferite croniche, l'opportunità di prolungare la fase di sbrigliamento, attuando quello che potremmo chiamare "debridement di mantenimento". Nel caso di ferite croniche, la presenza di una patologia sottostante determina il persistere e l'alimentarsi della "carica necrotica"; in altre parole la formazione e l'accumulo di materia necrotica e di essudato. In conseguenza di ciò, va considerata seriamente la possibilità di prolungare nel tempo il debridement fino al raggiungimento di un fondo della lesione adeguatamente preparato. L'importanza del "debridement di mantenimento" è stata fino ad ora sottovalutata. Non è infrequente, ad esempio, dopo attuazione di una prima procedura di sbrigliamento, l'osservazione di una temporanea risoluzione della lesione cronica, seguita da un arresto del processo di riparazione con netto peggioramento del fondo della lesione. Una delle possibili spiegazioni di tale arresto è il continuo accumularsi di necrosi ed essudato, sostenuto dalla patologia di base. Per questo motivo è fondamentale operare una rimozione costante della carica necrotica, da continuarsi nel tempo fino a completa guarigione.

GESTIONE DELL'ESSUDATO
L'eliminazione dell'essudato rappresenta un'altra tappa importante nel trattamento e nella preparazione del letto della ferita, anche se il suo ruolo rimane ancora sottovalutato (Falanga 2000). Anche un'ulcera di bell'aspetto non guarirà se associata ad abbondanti quantità di essudato. Inoltre, la secrezione delle ulcere croniche risulta differente, sotto il profilo biochimico, da quello delle ferite acute (Park et al. 1998) e la sua composizione risulta deleteria per il processo di cicatrizzazione. La presenza di una essudazione cronica porta alla distruzione delle proteine della matrice extracellulare e dei fattori di crescita ed alla inibizione della proliferazione cellulare (Falanga et al. 1994; Ennis e Meneses 2000).
Di conseguenza, una appropriata preparazione del letto dell'ulcera richiede necessariamente che la produzione di essudato venga controllata e trattata, al fine di prevenire le conseguenti implicazioni biochimiche negative (Ennis e Meneses 2000).

Trattamento diretto ed indiretto dell'essudato
Il controllo dell'essudato può essere effettuato con metodi diretti o indiretti. Il trattamento diretto comporta l'utilizzo di bendaggi compressivi ed altamente assorbenti (Sibbald et al. 1999), o l'applicazione di sistemi meccanici sotto vuoto (Ballard e Baxter 2000), benché uno dei metodi più semplici per il controllo dell'essudato sia attuato mediante la pulizia e l'irrigazione dell'ulcera cronica con soluzione salina o acqua sterile. Questo non solo facilita la cicatrizzazione dell'ulcera mediante la rimozione dell'essudato e dei detriti cellulari, ma riduce anche la carica batterica che rappresenta una causa frequente dell'essudato stesso.

Il trattamento indiretto dell'essudato è focalizzato al trattamento delle cause sottostanti, come per esempio la presenza di una estrema colonizzazione batterica. È importante ricordare che il trattamento diretto dell'essudato mediante gli appropriati materiali di medicazione risulterà vano se viene trascurato il trattamento delle cause sottostanti (Falanga 2000).

MEDICAZIONI ASSORBENTI

È chiaro come risulti importante, nella medicazione delle ulcere, la protezione dai traumi e dalle re-infezioni. Inoltre, l'uso di una medicazione appropriata non dovrà solo rimuovere grandi quantità di essudato, ma anche alleviare il dolore del paziente e ridurre i costi associati con la cura del paziente. Risulta ormai universalmente accettato come, mantenendo un ambiente umido a livello dell'ulcera, il processo di cicatrizzazione si svolga con una velocità superiore del 50% rispetto ad un'ulcera secca, spesso con una aumentata percentuale di riepitelizzazione (Geronemus e Robins 1982). Inoltre, facendo riferimento al processo di cicatrizzazione come ad una serie di fasi successive, la scelta di un tipo di medicazione in un determinato stadio del processo di guarigione dell'ulcera influenza con grande probabilità anche le fasi più avanzate del processo di cicatrizzazione (Kerstein 1997). Le recenti raccomandazioni proposte da Bergstrom et al. nel 1994, finalizzate a indirizzare i clinici verso le procedure corrette di medicazione delle ulcere, sono state pubblicate da Ovington (1999). Queste raccomandazioni consistono in sette punti chiave riassunti in Tabella 15 (Ovington, 1999; Sibbald et al. 2000).

Nessuno dei numerosi tipi di medicazione presenti attualmente in commercio risponde a tutti i requisiti di queste raccomandazioni. La Tabella 16 riassume una guida alla scelta della medicazione appropriata, basata sull'aspetto dell'ulcera (Sibbald et al. 2000). Delle varie categorie di medicazioni per le ulcere, quelle utilizzate primariamente nelle ulcere altamente essudanti sono rappresentate dalle schiume, dalle idrofibre e dalle garze in cristalli di cloruro di sodio (Sibbald et al. 2000).

Altri tipi di medicazione sono in grado di mantenere un ambiente umido e vengono utilizzati in fasi successive della preparazione del letto dell'ulcera. Gli alginati

Tabella 15

Criteri di scelta per una medicazione atta a mantenere un adeguato livello di umidità della ferita

1 Utilizzare una medicazione che mantenga un ambiente locale umido

2 Valutare clinicamente il tipo di medicazione umida in base al particolare tipo di ulcera in trattamento

3 La medicazione scelta dal medico dovrebbe essere in grado di mantenere asciutta la cute circostante all'ulcera ma di mantenere il giusto grado di umidità a livello dell'ulcera stessa

4 La medicazione prescelta dovrebbe essere in grado di controllare l'essudato senza portare all'essiccamento del letto dell'ulcera: il mancato controllo dell'essudato può portare alla macerazione della cute perilesionale e comportare un peggioramento dell'ulcera

5 È preferibile utilizzare medicazioni di facile applicazione e che non richiedano cambi frequenti, riducendo i tempi dedicati alla cura del paziente

6 Applicando la medicazione, è importante riempire eventuali cavità presenti nell'ulcera per evitare un ritardo di guarigione ed un incremento della contaminazione batterica (Stotts 1997): un eccessivo riempimento delle cavità deve essere evitato per prevenire il danno al tessuto di granulazione neoformato, con conseguente ritardo di guarigione; un eccessivo riempimento può inoltre ridurre le proprietà adsorbenti della medicazione

7 Tutte le medicazioni devono essere controllate regolarmente, specialmente quelle nella zona perianale per la difficoltà di mantenerle intatte.

Tabella 16

Scelta della medicazione appropriata

Categoria della medicazione	Aspetto del letto dell'ulcera				Aspetto del tessuto di granulazione		
	Nero (necrotico)	Giallo (secco)	Colliquazione (umido)	Rosso (infetto)	Rosso (umido)	Rosso (sanguinante)	Rosa/Porpora (granulazione vitale/ riepitelizzazione)
1. Schiume			++	++	++		
2. Idrofibre			+++	++	+++	+	
3. NaCl cristallino in garze			+++	+++	++		
4. Alginato di calcio			+	+++	+++	+++	
5. Idrocolloidi	+	++	++		++		++
6. Idrogel	++	+++		+		+	+++
7. Film adesivi							+++
8. Film non adesivi			++				
9. Enzimi	+++	+++					++

+ = non sempre appropriata
++ = appropriata
+++ = altamente appropriata

(Sibbald et al. 2000)

risultano indicati nelle ulcere infette, formando al contatto con l'ulcera un gel che garantisce un ambiente umido interattivo (Blair et al. 1990; Barnett e Varley 1987). Sono inoltre in grado di controllare un eventuale sanguinamento. Gli idrogel risultano più indicati nel trattamento di ulcere asciutte e fibrinose con scarso essudato, ma presentano deboli proprietà antibatteriche e richiedono conseguentemente un cambio della medicazione ogni 24-72 ore.
Le medicazioni occlusive, quali gli idrocolloidi, modificano le loro proprietà fisiche a contatto con l'essudato dell'ulcera, formando un gel. Risultano ben indicati nella detersione autolitica, per ulcere con presenza di essudato scarso o moderato (Friedman e Su 1998), e sono in grado di promuovere la formazione del tessuto di granulazione. Le medicazioni sotto forma di film risultano ideali nelle fasi avanzate della cicatrizzazione, cioè della formazione di tessuto di granulazione e della riepitelizzazione, quando l'essudato si è ridotto. Nonostante siano permeabili ai vapori d'acqua ed all'ossigeno, rimangono infatti impermeabili all'acqua ed ai batteri. Non bisogna infine dimenticare come le ulcere croniche possano cambiare il loro aspetto e vadano quindi rivalutate frequentemente.

CORREZIONE DELLA DISFUNZIONE CELLULARE

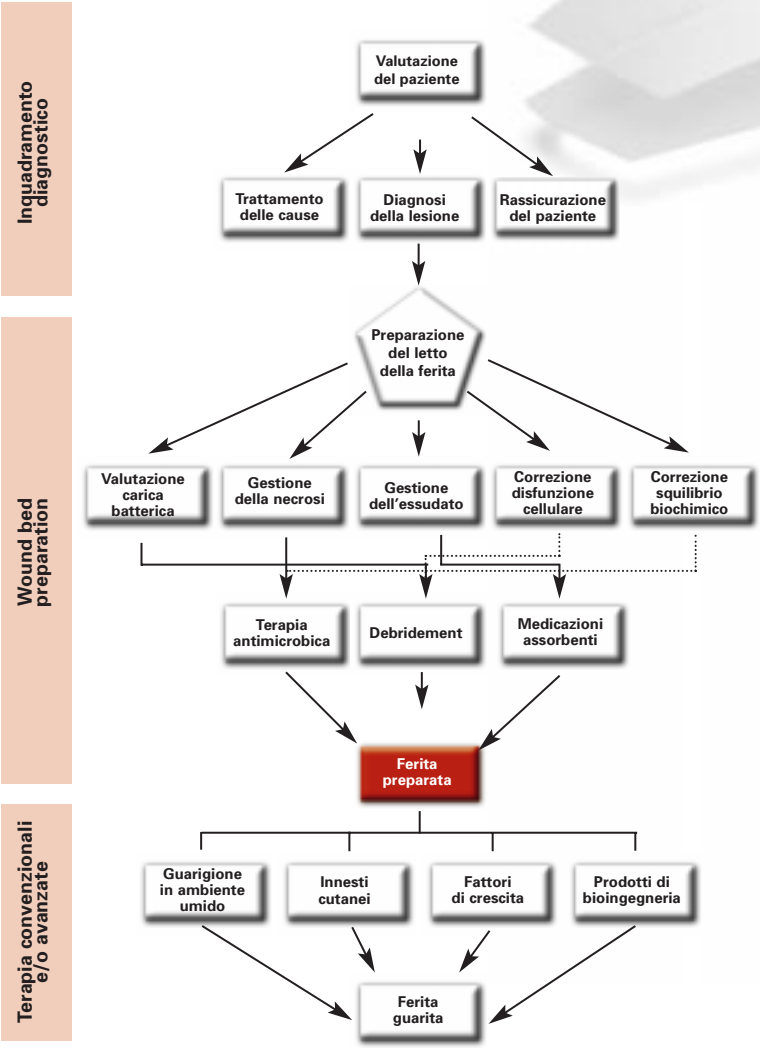
Durante il normale processo di cicatrizzazione, una serie di rapidi incrementi di specifiche popolazioni cellulari si rende responsabile della preparazione dell'ulcera per la guarigione, di deposizione di nuova matrice extracellulare ed eventualmente della completa cicatrizzazione. Questo ordinato processo di controllo cellulare appare compromesso nelle ulcere croniche, esitando nell'incapacità di portare a termine il processo di cicatrizzazione. Per esempio, le ulcere post-flebitiche degli arti inferiori sono caratterizzate da un deficit nel rimodellamento della matrice extracellulare, da un ritardo di riepitelizzazione e da un prolungato processo infiammatorio (Hasan et al. 1997; Agren et al.

1999; Cook et al. 2000).
Falanga (2000) ha recentemente dimostrato che nelle ulcere croniche (quali le ulcere post-flebitiche) l'epidermide ha difficoltà a migrare attraverso il tessuto dell'ulcera, mentre è presente una iperproliferazione in corrispondenza dei bordi dell'ulcera stessa. Si ritiene che sia questa iperproliferazione a interferire con la normale migrazione cellulare sul letto dell'ulcera, e che sia una conseguenza della inibizione della apoptosi, cioè della morte cellulare normalmente programmata, all'interno delle popolazioni di fibroblasti e cheratinociti. Altri ricercatori hanno descritto, nelle ulcere croniche, la comparsa di severe anomalie fenotipiche a carico dei fibroblasti, rappresentate da alterazioni morfologiche e ridotta percentuale di proliferazione (Stanley et al. 1997; Cook et al. 2000). Fibroblasti ottenuti da ulcere croniche e coltivati in vitro hanno mostrato una ridotta risposta all'applicazione esogena di fattori di crescita, quali il PDGF-β e TGF-β (Hasan et al. 1997; Agren et al. 1999). Questa ridotta risposta sarebbe dovuta alla senescenza dei fibroblasti estratti dalle ulcere croniche e rappresenterebbe un indice di invecchiamento *in vivo* (Mendez et al. 1998; Vande Berg et al. 1998). Questa osservazione potrebbe spiegare perché i fattori di crescita applicati localmente nelle ulcere croniche non risultino sempre efficaci nell'indurre la guarigione (Falanga 2000).

CORREZIONE DELLO SQUILIBRIO BIOCHIMICO

Le ulcere croniche risultano "bloccate" in una particolare fase del processo riparativo - per esempio le ulcere venose e diabetiche sarebbero bloccate, rispettivamente, nella fase infiammatoria e proliferativa. (Falanga 2000). Per il medico appare essenziale comprendere adeguatamente i processi fisiologici coinvolti nel processo di cicatrizzazione, ma risulta ugualmente importante essere consapevole dei processi molecolari intrinseci, con particolare riguardo a quelli coinvolti nel processo di guarigione delle ulcere croniche. Nelle perdite acute di sostanza l'espressione di molecole quali la fibronectina e la trombospondina (come anche altre molecole della matrice extracellulare) secondo un ben definito corso temporale. Nelle ulcere croniche si verificherebbe una abnorme sovra-espressione di queste molecole, dando luogo ad una disfunzione cellulare ed a una disregolazione all'interno dell'ulcera, fenomeni che comportano importanti implicazioni biologiche (Falanga 2000). Inoltre, anche se il letto dell'ulcera può mostrare un aspetto ottimale, all'esame bioptico appare evidente la presenza di numerose molecole proteiche di origine ematica. Sotto il profilo istochimico, fibrinogeno e fibrina sono le due molecole osservate con maggiore frequenza nelle ulcere croniche, in particolar modo in quelle ad eziologia venosa. Falanga (2000) ha recentemente ipotizzato che queste ed altre molecole di origine ematica (come la α2 macroglobulina) agiscano come inibitori dei fattori di crescita e di determinate molecole chiave nel processo di cicatrizzazione. Di conseguenza, dal momento che all'interno di un'ulcera cronica sono presenti abbondanti quantità di fattori di crescita, questi verrebbero intrappolati e bloccati, e resi quindi non più disponibili per il processo di guarigione, come conseguenza di una inadeguata preparazione del letto dell'ulcera. A questo riguardo, l'uso di una medicazione compressiva aiuta a rimuovere l'essudato contenente fibrina e fibrinogeno, rilasciando quindi fattori di crescita che risultano in grado di promuovere una risposta angiogenica, favorendo la completa guarigione dell'ulcera (Falanga 2000).

Appare sempre più chiaro come per una cicatrizzazione ottimale risulti fondamentale il mantenimento di un corretto equilibrio biochimico all'interno dell'ulcera, ottenibile solo attraverso una adeguata preparazione del letto dell'ulcera.


Inquadramento diagnostico
Valutazione del paziente
Trattamento delle cause
Diagnosi della lesione
Rassicurazione del paziente
Wound bed preparation
Preparazione del letto della ferita
Valutazione carica batterica
Gestione della necrosi
Gestione dell'essudato
Correzione disfunzione cellulare
Correzione squilibrio biochimico
Terapia antimicrobica
Debridement
Medicazioni assorbenti
Ferita preparata
Terapia convenzionali e/o avanzate
Guarigione in ambiente umido
Innesti cutanei
Fattori di crescita
Prodotti di bioingegneria
Ferita guarita

Conclusioni

Lo scopo della preparazione del letto della ferita è ottenere la rapida guarigione mediante la formazione di tessuto di granulazione vitale, che permetterà la chiusura dell'ulcera spontaneamente o mediante l'uso di prodotti tecnologicamente avanzati o di innesti cutanei. Occorre ricordare, infatti, che solo un'adeguata preparazione del letto dell'ulcera permetterà al medico di ottenere il successo previsto utilizzando le terapie avanzate per il trattamento delle ulcere. La wound bed preparation è un prerequisito a qualsiasi tecnica o approccio terapeutico. Inoltre la WBP è anche un metodo che ci consente di analizzare e concettualizzare i fattori che concorrono al processo di guarigione delle ferite, con ripercussioni anche sul futuro della ricerca e della clinica.

Il trattamento delle ulcere ha subito rapidi progressi negli ultimi venti anni, ed è destinato ad una ulteriore evoluzione, grazie al progresso tecnologico ed alla migliore conoscenza degli aspetti biologici delle ulcere croniche non tendenti alla guarigione. Comunque, affinché i medici ed i loro pazienti siano in grado di trarre i maggiori benefici dalle nuove terapie e tecnologie, risulta essenziale una maggiore conoscenza delle basi della corretta terapia locale delle ulcere. Nel tentativo di utilizzare i metodi di trattamento più innovativi, il medico dimentica talvolta gli elementi basilari del trattamento delle ulcere. Semplicemente, se il letto dell'ulcera non viene adeguatamente preparato, nessuna terapia futuristica, quale l'epidermide coltivata in vitro, i fattori di crescita ricombinanti e le tecniche di terapia genica, avrà successo.
Di conseguenza, nell'ambito di un trattamento corretto ed efficace delle ulcere, appare evidente come siano necessarie delle linee guida focalizzate a definire l'appropriata preparazione del letto dell'ulcera. Queste linee guida dovrebbero fornire un approccio sistematico alla preparazione del letto dell'ulcera e prendere in considerazione globalmente, e non singolarmente, gli aspetti critici della preparazione del letto dell'ulcera, comprendenti la detersione, il bilancio batterico, il trattamento appropriato dell'essudato. Esse dovrebbero anche sottolineare l'importanza di comprendere gli aspetti biochimici della cicatrizzazione ed il ruolo delle varie popolazioni cellulari nel processo di guarigione.

Bibliografia

Agren MS, Steenfos HH, Dabelsteen S et al. Proliferation and mitogenic response to PDGF-β of fibroblasts isolated from chronic leg ulcers is ulcer-dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 463-469.

Baharestani M.The clinical relevance of debridement. In: *The clinical relevance of debridement.* Baharestani M, Goltrup E, Holstein P and Vansceidt W (eds). SpringerVerlag. Berlin. Heidelberg 1999.

Ballard K and Baxter H. Developments in wound care for difficult to manage wounds. *Br J Nursing* 2000: 9: 405-412.

Barnett SE and Varley SJ. The effects of calcium alginate on wound healing. *Ann R Coll Surg Engl* 1987: 69: 153-155.

Bergstrom N, Bennett MA, Carlson CE et al.Treatment of pressure ulcers. *Clinical Practice Guideline*. No. 15. Rockville, Md.: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No. 95-0652. December 1994.

Blair SD, Jarvis P, Salmon M and McCollum C. Clinical trial of calcium alginate haemostatic swabs. *Br J Surg* 1990: 77: 568-570.

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

Clinical Practice Guideline Number 15.Treatment of pressure ulcers. US Department of Health and Human services, Agency for Healthcare Policy and Research, December 1994.

Cohen JK. Diegelmann RE, Lindbald EJ (eds).*Wound healing: biochemical and clinical aspects*. Philadelphia PA:WB Saunders Company, 1992.

Cook H, Davies KJ, Harding KG and 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: 225-233.

Danielson L, Cherry GW, Harding K, Pollman O. Cadexoper iodine in ulcers colonized by Pseudomonas aeruginosa. *J Wound Care* 1997; 6: 169-172

Davey ME and O'Toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000: 64: 847-867.

De Haan B, Ellis H and Wilkes M. The role of infection in wound healing. *Surgery*, *Gynaecology and Obstetrics* 1974; 105: 283.

(DCCTRg) Diabetes Control and Complications Trial Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes millitus. *N Engl J Med* 1993: 329: 977-986.

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

Dräger E and Winter H. Surgical debridement versus enzymatic debridement. In: *The clinical relevance of debridement*. Baharestani M, Gottrup, F Holstein P and Vansceidt W (eds). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1999.

Ennis WJ and Meneses P. Wound healing at the local level: The stunned wound. *Ostomy/Wound Management* 2000; 46: 395-485.

(EWGCLI) European Working Group on Critical Leg Ischemia. Second European consensus document on critical leg ischemia. *Circulation* 1991; 84 (supp14): IV-1-IV-22.
Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 347-352.

Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B et al. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 12S-127.

Falanga V. The clinica relevance of wound bed preparation. In Falanga V, Harding (eds). The clinical relevance of wound bed preparation. Spinger Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2002; 1-12

Falanga V, Harding K. ETRS Meeting 2000. Ediz. Springer, 2002

Friedman SJ and Su WP. Management of leg ulcers with hydrocolloid occlusive dressings. *Arch Dermatol* 1998; 120: 1329-1336.

Geronemus RG and Robins P. The effect of two new dressings on epidermal wound healing. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8: 850-852.

Hasan A, Murata H, Falabella A et al. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci* 1997; 16: 59-66.

Herman IM, Shujath JM. Human Keratinocyte Wound Healing: a Role for Collagenase and Matrix Binding Growth Factors. In: Baharestani M, Gottrup F Holstein P, Vanscheidt W (eds) *The Clinical Relevance of Debridement*, Springen Berlin, Heidelberg, NewYork. 1999; 17-31

Jeffrey J. Metalloproteinases and tissue turnover. *Wounds* 1 995; 7: 13A-22A.

Jung W and Winter H. Considerations for the use of Clostridial collagenase in clinical practice. *Clin Drug Invest* 1998: 15: 245-252.

Kennedy KL and Tritch DL. Debridement. In: Krasner D, Kane D. (eds). *Chronic wound case: A clinical source book for healthcare professionals*, 2nd ed. Wayne, Pa: Health Management Publications, Inc; 1997: 227-235.

Kerstein MD.The scientific basis of healing. *Adv Wound Care* 1997; 10: 30-36.

Krasner D. Chronic wound pain. In: Krasner D, Kane D, eds. *Chronic wound care: A clinical source book for healthcare professionals*, 2nd ed.Wayne, Pa: Health Management Publications, Inc.; 1997: 336-343.

Levenson L. Use of hyperbasic oxygen and a sterile hydrogel in the management of a full thickness dorsal foot ulcer. Poster presentations: Clinical Symposium on wound Care; October 8-11, 1996,Atlanta, Ga.

Levine N, Lindberg R, Mason A, et al.The quantitative swab culture and smear: a quick method for determining the number of viable aerabic bacteria on open wounds. *J Trauma* 1976: 16: 89.

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

Mazzotta MY. Nutrition and wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 1994; 84: 456-462.

Mekkes JR and Westerhof W. Image processing in the study of wound healing. *Clin Dermatol* 1995; 13: 401-407.

Mendez MV, Stanley A, Park HY et al. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 1998; 28: 876-883.

Ovington LG. Dressings and adjunctive therapies: AHCPR guidelines revisited. *Ostomy/Wound Management* 1999; 45: 945-106S.

Park HY, Shon K and Phillips T. The effect of heat on the inhibitory effects of chronic wound fluid on fibroblasts *in vitro. Wounds* 1998; 10: 189-192.

Pasteur L. De l'attention virus du cholera des poules. Compt rendus de l'Academie des Sciences 1880; 91: 673-680.

Pollack S. The wound healing process. *Clin Dermatol* 1984; 2: 8.

Radice M, Cardarekki L, Cortivo R, Abatangelo G, Chemotactic Properties of Human Collagen Breakdown Products in Wound Healing. In:Abatangelo G, Donati I,Vanscheidt W, (eds) *Proteolysis in Wound Repair*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 1996; 51-61.

Robson M, Duke W and Krizek T. Rapid bacterial screening in the treatment of civilian wounds. *J Surg Res* 1973; 14: 420.

Romanelli M and Mastronicola D. The role of wound bed preparation in managing chronic pressure ulcers. *J Wound Care* 2002; 11: 8 sept.

Sapico F, Canawati H,Witte J et al. Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic foot. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 413.

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

Sieggreen MY and Makelbust J. Debridement choices and challenges. *Adv Wound Care* 10: 32-37.

Sinclair RD and Ryan TJ.Types of chronic wounds: indications for enzymatic debridement. In: Westerhof W. Vanscheidt W (eds). *Proteolytic enzymes and wound healing*. Springer, Berlin, Heidelberg, NewYork. 1994; 23-29.

Stanley AC, Park HY, Phillips TJ et al. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. *J Vasc Surg* 1997; 26: 994-999.

Steed DL, Donohoe D, Webster MW et al. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 61-64.

Thompson P and Smith D.What is infection? *Am J Surg* 1994; 167: 75.

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

Van Rijswijk L.The multi-center leg ulcer study group. Full-thickness leg ulcers: Patient demographics and predictors of healing. *J Fam Pract* 1993: 36: 625-632.

Zhon LH, Vahm WK, Badiavas E et al. Slow releaseiodin preparation and wound healing: in vitro effects consistent with lack of in vivo toxicity in human chronic wounds. Br J Clin Derm 2001; 146: 365-374