

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

**C.A.R.I.D**

(CENTRO DI ATENEIO PER LA RICERCA, L'INNOVAZIONE DIDATTICA E L'ISTRUZIONE A DISTANZA)  
e

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ANESTESIOLOGICHE E RADIOLOGICHE

Master Universitario in

*Terapia compressiva e metodiche di riparazione tissutale*

Unità didattica

**LA TERAPIA TOPICA DELL'ULCERA**

di

**Marcello Izzo**

Professore a contratto, Scuola di specializzazione in Chirurgia Vascolare  
Università degli Studi di Ferrara

**Direzione del Master** Paolo Frignani

**Coordinamento scientifico** Paolo Zamboni

**Coordinamento didattico** Mariasilvia Accardo, Francesca Pancaldi

**Direzione del corso:** Paolo Frignani  
**Autore:** Marcello Izzo, Docente del Master, Università degli Studi di Ferrara

L'edizione del presente volume costituisce parte integrante del Master in  
"Terapia compressiva e metodiche di riparazione tissutale".  
Non è pertanto destinata a circolazione commerciale.

Gennaio 2004 - C.A.R.I.D.©  
Via Savonarola, 27 - 44100 Ferrara  
Tel.: +39 0532 293439 - Fax: +39 0532 293412  
E-mail: [carid@unife.it](mailto:carid@unife.it)  
<http://carid.unife.it>

## **Obiettivi**

### **QUESTA UNITÀ DIDATTICA AFFRONTERÀ:**

- asepsi, antisepsi, citotossicità detergenti;
- detersione: il razionale;
- il debridement;
- classificazione tipi di medicazione;
- le medicazioni avanzate e il microclima.

## LA TERAPIA TOPICA DELL'ULCERA

Notoriamente la lesione ulcerativa cutanea, lesione con perdita di sostanza, non tende alla guarigione spontanea per cui i nostri interventi terapeutici locali avranno come ottica la realizzazione delle migliori condizioni locali ai fini di favorire la biologia riparativa.

A distanza di circa quattro decenni dalle prime osservazioni di Winter del 1962 sul ruolo della giusta umidità microambientale per favorire al meglio la corretta riparazione tessutale si è attualmente acclarato il ruolo del corretto lavaggio-detersione-debridement dell'ulcera.

Un corretto iter (*ulcer - care*) da seguire nel caso di un'ulcera potrebbe essere il seguente:

1. lavaggio - detersione - debridement parti necrotiche;
2. asepsi, antisepsi;
3. assicurare idoneo microambiente (microclima umido);
4. favorire la fase finale riepitelizzante.

### IL LAVAGGIO-DETERSIONE- DEBRIDEMENT PARTI NECROTICHE

La detersione viene differenziata classicamente in primaria e secondaria, ambedue di natura fisica o chimica.

#### **DETERSIONE PRIMARIA:**

Fisica = irrigazione con acqua – strofinio con garze antisetliche ecc.

Chimica = soluzioni saponose detergenti (detergenti sintetici o antisetlici) ecc.

#### **DETERSIONE SECONDARIA:**

Fisica = meccanica (raschiamento con lama di bisturi ecc.) o chirurgica (escariectomia ecc.)

Chimica = mediante sistemi enzimatici proteolitici ecc.

In generale la forma enzimatica viene oggi preferita perché più selettiva (detersione selettiva o non selettiva) anche se meno veloce rispetto alla chirurgica-meccanica.

Spesso si assiste al lavaggio delle ulcere cutanee con soluzioni iodate-clorate o tensioattivi potenti che mortificano il processo riparativo o di contro troppo semplicisticamente il lavaggio con acqua potabile che ovviamente è in grado di allontanare al più solo meccanicamente i detriti più grossolani senza avere la lavabilità tipica dei tensioattivi (saponi). Il lavaggio con tensioattivi può talora essere utile per allontanare residui di pomate, paste, unguenti o creme ecc.

Sappiamo che tutti gli antisetlici locali sono tossici per vari i tipi cellulari e in particolare per i fibroblasti; così in senso decrescente di tossicità si ritrovano il perossido di Idrogeno ( $H_2O_2$ ) - perborati, gli agenti iodati, l'esacloroformio, l'ipoclorito di sodio (soluzione di Dakin), ac. acetico, il benzalconio cloruro 0,01-0,1% (un tipico tensioattivo di ammonio quaternario) la clorexidina, la soluzione fisiologica o Ringer ecc. Quindi perseguire a tutti i costi una **asepsi** della lesione, ossia l'assenza totale di microrganismi, in modo da non rischiare eventuali contaminazioni, mediante una **antisepsi**, con l'uso dei vari antisetlici non trova alcuna base razionale. Quindi "... è meglio tollerare alcuni germi nel fondo dell'ulcera in via di riparazione che sforzarsi di usare antisetlici o altro sicuramente lesivi per la stessa biologia riparativa...". Tale certezza non vuole essere l'opposizione alla teorica Pasteuriana, in cui notoriamente una lesione cutanea rappresenta una possibile e temibile porta d'ingresso per i germi, ma solo una possibile eccezione a tale regola generale sulle infezio-

ni; similmente alcuni autori consigliano l'uso di una soluzione diluita di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dopo una escarictomia.

Di contro, una asepsi va perseguita prima di innesti cutanei o in soggetti immunodepressi o talora in diabetici ecc. per non vanificare il nostro delicato intervento terapeutico.

Nelle linee guida redatte dall'*Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR, 1999) per il trattamento delle lesioni croniche e ustioni l'*uso degli antisettici viene fortemente sconsigliato*. Tuttavia alcuni autori riportano la buona tollerabilità dell'argento-sulfadiazina in crema 1% soprattutto nei confronti del *Pseudomonas* e *Stafilococco aureo*, il benzoil-perossido (Alvarez, 1989) che in soluzione al 20% stimola la granulazione (con protezione dei margini dell'ulcera con paste all'ossido di zinco) mentre a concentrazioni più elevate la blocca; il nitrato d'argento allo 0,5% che in alcune condizioni può tornare utile nel controllo di una granulazione esasperata. Così, oggi si conviene nell'utilizzare per il lavaggio la soluzione di Ringer o soluzione fisiologica a temperatura tra i 28-30 °C, in quanto temperature inferiori o superiori inficiano la biologia riparativa. Il Ringer, a differenza della soluzione fisiologica, possiede un pH più vicino alla neutralità e quindi più delicato (meno bruciore ecc.). Anche lo strofinio di garze imbevute di varie soluzioni creano problemi abrasivi negativi ai fini soprattutto della riepitelizzazione, mentre il lavaggio per immersione se attuabile è sicuramente fra i meno traumatici. Esistono apparecchiature a vasca specifiche per l'idroterapia ozonizzata ove si sfruttano i vari meccanismi dell'ozonoterapia (battericida, antivirale, fungicida, emoreologico, antiflogistico ecc.). Il lavaggio quindi è parte intrinseca della detersione che ha lo scopo di rimuovere tutti i detriti presenti nella lesione. Siamo così giunti dopo il lavaggio-detersione alla possibilità di attuare il **debridement**. Esso rappresenta un atto assistenziale verso il paziente con lesioni ulcerative finalizzato a rimuovere corpi estranei o parti necrotiche in modo da promuovere la granulazione. Può essere attuato con *mezzi fisici* (lo strofinio citato con garza, bisturi, curette monouso, laser CO<sub>2</sub> ecc.) tecniche queste più aggressive (*debridement non selettivo*), o con *mezzi chimico-enzimatici o idroterapici* mediante sostanze in grado di provocare l'autolisi delle parti necrotiche rispettando il più possibile i tessuti sani o bagni ozonizzati (*debridement selettivo*). Nella moderna concezione dell'*ulcer-care* si preferisce quest'ultima strada, più delicata e selettiva anche se talora più lunga. Il processo di detersione è di per sé parzialmente spontaneo mediante l'autolisi enzimatica macrofago-mediata ed è stimolato soprattutto in un microambiente umido e non asciutto; è proprio questo microclima giustamente umido a favorire la cosiddetta *detersione autolitica*.

Numerose sostanze sono state e vengono continuamente proposte:

- fibrinolisin-desossiribonucleasi (Westerhof W., 1987);
- gruppo enzimatico Krill delle endo-esopeptidasi estratte dal tratto digestivo di alcuni crostacei antartici (Westerhof W., 1990) e che avrebbero dimostrato grande efficacia;
- collagenasi particolari Metalloproteasi (MMPs) e in particolare una forma di collagenasi estratta dal granchio *Paralithodes camtschatica* che avrebbe grande attività necrolitica-fibrinolitica;
- chimotripsina, tripsina;
- larve di *Lucia Sericata* (Canada, USA);
- idrocolloidi in pasta o gel (miscele di pectina-carbossimetilcellulosa-gelatina);
- destranometro in granuli;
- preparazioni officinali spesso dolorose o mal tollerate (papaina g 4,5 - acqua distillata g 2,4 - vaselina g 30);
- catalasi con azione scavenger sui ROS liberati dai neutrofili ecc. nella sede dell'ulcera venosa con viraggio verso forme di vasculite leucocitoclasica per flogosi immunologia vasale;
- streptodornasi, Streptochinasi ecc.;
- bromelina, ficina ecc.

Le sostanze enzimatiche detersive descritte agirebbero in ambiente umido fondamentalmente attraverso la lisi del collagene, con liberazione di peptidi ad azione chemiotattica sui macrofagi con l'innescamento dell'autolisi (liberazione di catepsine lisosomiali fagiche, di citochine, rimozione del blocco istonico ecc.) favorendo così una più rapida guarigione.

In definitiva si ricordi l'insegnamento di Rodeheaver "... non mettere mai nelle ulcere quello che non vorresti fosse messo nel tuo occhio..."

Abbiamo già delineato in precedenti capitoli gli strettissimi rapporti fra necrosi e infezione, del concetto di carica necrotica ecc. (*vedi* Microambiente dell'ulcera) per cui non ritorneremo sull'argomento.

Partendo da tali concetti si è giunti recentemente alla formulazione di medicazioni per così dire più fisiologiche che vengono denominate tecnicamente **medicazioni avanzate** in cui si riassumono tutte le condizioni citate al fine di stimolare al meglio la biologia riparativa e migliorare la compliance del paziente; trattasi di materiali coprenti l'ulcera con elevata biocompatibilità e in grado di scatenare, interagendo con i tessuti vitali, una specifica risposta o più risposte (granulazione, detersione, epitelizzazione ecc.). Tutte le medicazioni avanzate sono medicazioni occlusive e realizzano un ambiente umido all'interfaccia medicazione-lesione.

#### ◆ **Classificazione medicazioni e medicazioni avanzate**

Per medicazione si deve intendere la giusta scelta del prodotto - presidio da usare per la lesione stabilendo anche i tempi del suo rinnovamento.

Una *ipotetica medicazione ideale* dovrebbe avere queste caratteristiche:

1. riduzione del dolore, prurito ecc.;
2. consentire l'allontanamento dei fluidi in eccedenza, evitando l'essiccazione e mantenendo quindi il giusto microclima;
3. scambio selettivo dei gas;
4. assenza di particelle contaminanti;
5. intensa detersione del focolaio con stimolazione del processo riparativo;
6. barriera ai microrganismi;
7. isolamento termico con mantenimento temperatura fra i 35-37 °C;
8. non causare reazioni allergiche;
9. controllo visivo della lesione;
10. non lasciare frammenti di essa adesa (basso Linting);
11. incoraggiare un programma di auto-terapia per la semplicità applicativa;
12. basso costo.

Nonostante la ricerca in questo settore abbia fatto notevoli progressi siamo ancora lontani da una cosiddetta medicazione ideale, universale e standardizzata. Esistono infatti almeno tre diverse tipologie di medicazione:

1. *Medicazione Tradizionale* trova supporto nella antica concezione Galenica degli umori (essiccamento della lesione, protezione dalle infezioni, buona emostasi ecc.) in cui il punto cardine è asciugare o comunque allontanare i fluidi.
2. *Medicazione Avanzata* ove si valorizza il concetto di giusto microclima (ambiente giustamente umido), permeabilità ai gas e impermeabilità ai microrganismi (semipermeabili), isolamento termico, facile impiego e atraumaticità nel ricambio ecc.
3. *Medicazione Interattiva* in cui si può interagire con le diverse fasi del processo riparativo modulandolo attraverso la conoscenza dei meccanismi ultrastrutturali (medicazioni con biomateriali raffiguranti i sostituti della pelle).

Talora si può essere confusi o incerti su cosa utilizzare per il grande numero di prodotti oggi presenti sul mercato di cui si riporta un breve elenco:

- garze o cuscinetti di garza-cotone idrofilo adsorbenti;
- antisettici (di cui si è già discusso);
- adsorbenti;
- preparati per favorire l'autolisi (proteasi);

- sostanze stimolanti la granulazione;
- medicazioni, occlusive, semioclusive e idrogel;
- biomedicazioni.

Un prodotto può essere all'unisono detergente-adsorbente-emostatico, ossia può avere contemporaneamente più caratteristiche rientrando in più di un gruppo come tipologia.

*Le garze* possono essere di vario tipo:

- semplice in genere usata come ausilio fissativo;
- non aderente perché impregnate di varie sostanze antiaderenti grasse, balsamo del Perù ecc.;
- antisettiche contenenti *antisettici* (argento, Iodio, coloranti vitali, permanganato di K, clorexidina ecc.);
- medicate contenenti vari medicinali, antiaderenti ecc.

Spesso infatti si utilizzano creme o pomate stimolanti che vengono ricoperte con garze medicate contenenti lo stesso prodotto o altri medicinali.

*Le Proteasi* coche favoriscono l'autolisi e quindi la detersione della lesione perché agiscono lisando i ponti di collagene denaturato tipico dei tessuti necrotici. Queste sostanze vengono inattivate dagli antisettici e dal perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hanno un'attività di circa 6-24 ore (ricambio più volte al giorno).

*Gli adsorbenti* appartengono sia alle medicazioni tradizionali (garza ecc.) sia alle medicazioni avanzate (idrocolloidi in pasta o granuli, gli arginati e l'idrofibra) e hanno la funzione di adsorbire i fluidi in eccedenza (essudato) nel rispetto di una certa umidità microambientale. Il loro ricambio dipende essenzialmente dal tipo di essudazione della lesione (lieve, moderata, iperessudante).

*I favorenti la granulazione (Collagene, Alginati, Idrofibra)* sono prodotti che applicati su lesioni già deterse stimolano la granulazione, tuttavia non hanno potere semipermeabile e quindi di barriera ai germi, né stabilità termica. Agiscono con un meccanismo definito di "gelificazione" in cui si determinerebbe una sorta di impalcatura favorente lo sviluppo di collagene.

*Le medicazioni occlusive (Idrocolloidi occlusivi, Idrogel su supporti)* formano una sorta di barriera impermeabile (non consentono il passaggio di O<sub>2</sub> e vapore umido) mantenendo un ambiente a contatto con la lesione umido. Hanno modesta capacità adsorbente, favoriscono la detersione e sono utili anche nelle ferite infette.

*Le medicazioni semioclusive (film semipermeabili, schiume poliuretaniche, idrocolloidi semioclusivi)* realizzano una barriera semipermeabile che lascia passare O<sub>2</sub> e vapori umidi hanno potere adsorbente tranne i film semipermeabili, assicurano il giusto microclima umido.

*Gli Idrogel (gel liberi o su supporti)* sono polimeri poliglucosidici contenenti altissima concentrazione di H<sub>2</sub>O che liberano scambiandola con l'essudato che adsorbono, si utilizzano in genere insieme a medicazioni occlusive-semioclusive. Iperidratando i tessuti necrotici né provocano l'autolisi, favoriscono così l'allontanamento della necrosi, emanano cattivo odore.

*Le biomedicazioni (derivati placentari, larve di Lucilia Sericata ecc.)* di diversa derivazione (organica o animale) utilizzate soprattutto nel passato possono avere funzione di stimolazione dei fattori di crescita (Growth Factors) come i derivati placentari o funzione autolitica (Lucilia S.).

Da questo esposto si evince che *le medicazioni avanzate* occlusive si comportano come una sorta di pelle artificiale, consentendo il passaggio di O<sub>2</sub> di vapori, e ostacolando il passaggio di germi, mantenendo una idonea temperatura costante (stabilità termica) creando così una positiva interazione con la lesione attraverso un giusto *microclima*.

Winter nel 1962 e Hinman e Maibach, nel 1963, avevano giustamente sottolineato l'importanza di questo utile microclima umido ai fini di un corretto svolgimento della biologia riparativa. Questa

tipologia di medicazioni è attualmente la più utilizzata a domicilio per la sua praticità, per la prevenzione dell'infezione, per la atraumaticità.

In definitiva il giusto microclima umido determina:

- stimolazione della proliferazione – migrazione dei cheratociti ecc.;
- promuove il contatto fra i diversi fattori biologici contenuti nell'essudato, rilasciati dalle cellule matriciali, ematiche, dai cheratociti-fibroblasti con il fondo della lesione;
- azione battericida grazie alla presenza dei neutrofili nell'essudato;
- stimolazione neoangiogenetica;
- riduzione del “fibrin cuff” in ambiente umido (Mulder, 1993).

Pertanto è un grave errore terapeutico accanirsi contro l'essudazione di un'ulcera venosa tentando di asciugare la lesione; l'essudato, essendo utile, va controllato e gestito (concetto di idroregolazione).

Tutto quanto descritto nel preparare una ferita cronica (l'ulcera è una ferita che guarisce per seconda intenzione) si chiama oggi *Wound bed preparation* (V. Falanga). Tale denominazione vuole proprio sottolineare “la rimozione di ciò che è estraneo-necrotico dal letto della ferita” e questa fase è sicuramente la più delicata e importante del processo riparativo.

I nuovi concetti emergenti del *Wound bed preparation* (WBP) sono:

- rimozione dei detriti è una parte integrante del WBP e non rappresenta l'evento iniziale del Wound-care ma ha anche una fase di mantenimento (non basta pulire all'inizio ma bisogna mantenerlo il pulito);
- l'eliminazione del tessuto necrotico riduce la carica batterica e potrebbe eliminare cellule invecchiate che sono fenotipicamente alterate (*carica cellulare*);
- la *carica necrotica* è data dal tessuto necrotico + essudato;
- correzione delle anomalie della matrice extracellulare (profilo metallo proteasico - citochinico). Le ferite croniche possono non completare il normale processo di guarigione e bloccarsi in una fase del processo riparativo. L'invecchiamento delle cellule all'interno di una ferita cronica (alterazioni fenotipica) non rispondono più a segnali quali fattori di crescita, citochine ecc. (*carica cellulare*);
- la gestione della ferita deve essere olistica al fine di migliorare i meccanismi endogeni di guarigione e facilitare le altre misure terapeutiche;
- gli antisettici a lento rilascio contenenti argento ionizzato o nanocristallino (*Acticoat dressing*) possono essere utili nel controllare le infezioni (talora una carica batterica regolare può scatenare una risposta necrotica esasperata nell'ospite (paziente con ulcera).

In definitiva nel *Wound bed preparation* ci preoccupiamo di:

1. Debridement;
2. controllo carica batterica;
3. controllo essudato (microambiente);
4. correzione microambiente (riduzione carica cellulare + correzione anomalie della matrice).

Nuove terapie futuribili già proposte nel *Wound bed preparation*:

1. V.A.C. terapia
2. Bio-chirurgia
3. Warm-up terapia
- *La V.A.C. terapia* utilizza apparecchiature in grado di creare una pressione negativa (25-250 mmHg) in modo continuo o intermittente con l'ausilio di un sistema adsorbente in spugna poliuretana. Questo esempio di terapia vacuum riduce i tempi di detersione migliorando la vascolarizzazione, stimolando neoangiogenesi, granulazione, riducendo la contaminazione batterica ecc.



- *La Bio-chirurgia* (chirurgia induttiva) basata sull'ingegneria tessutale (tessuti bioingegnerizzati), vedi capitolo prospettive nella terapia topica.
- *La Warm-up terapia* basata sull'uso di apparecchiature che applicate sulla sede dell'ulcera (sviluppo di calore) creano un microclima idoneo alla detersione.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Douglas W.S., Simpson N.B., *Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration*. Report of a multidisciplinary workshop. Br J Dermatol, 1995, 132: 446-452.
2. Falanga V., *Classification for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds*. Wound Repair and Regeneration, 2000; 8: 347-352.
3. Monti M., *L'ulcera cutanea*. Ed. Springer-Milano, 2000.
4. Gregory S. et al., *Wound bed preparation: a systematic approach to wound management*. Wound Repair and Regeneration. 2003; 11: 1-28.
5. Guarnera G., Papi M., *L'ulcera cutanea degli arti inferiori*. Ed. Monti, 2000.
6. Majno G., Joris I., *Cellule, Tessuti e malattia*, Ed Casa Ed. Ambrosiana, 2000.
7. Cancelli O., *Le Ulcere cutanee del piede e della gamba*, Ed Monti, Saronno (VA), 2000.
8. Mancini S., *La terapia delle ulcere venose degli arti inferiori*. Ed Sturli, 1990.
9. Petruzzellis V. et al., *Ulcere vascolari degli arti inferiori*. Ed. Pragma, 1992.
10. Mancini S: *Trattato di Flebologia e Linfologia*. Ed. UTET, vol. II, 611-23, 2001.
11. Negus D., *Le Ulcere delle gambe*. Ed Ermes, 1992.
12. Hutchinson J.J., *Prevalence of wound infection under occlusive dressing: a collected survey of reporter research*. Wounds 1990, 1: 123-133.
13. Mulder G. et al., *Fibrin cuff lysis in chronic venous ulcer treated with a hydrocolloid dressing*. International Journal of Dermatology. 1993; 32 (4): 304-306.
14. Guidelines for the outpatient treatment of chronic wounds and burns. 1999, Blackwell Science.
15. Alvarez O.M. et al., *Moist environment for healing: matching the dressing to the wound* Wounds, 1989, 1: 35-51.
16. Westerhof W. et al., *Controlled double-blind trial of fibrinolysis-desoxyribonuclease (elase) solution in patients with chronic leg ulcers who are treated before autologous skin grafting*. J Am Acad Dermatol 1987, 17: 32-39.
17. Westerof W. et al., *Prospective randomized study comparing the debriding of krill enzymes and a non-enzymatic treatment in venous leg ulcers*. Dermatologica 1990, 181: 293-297.
18. Rodeheaver G.T., *Pressure ulcer debridement and cleansing: a review of current literature*. Ostomy Wound Manage. 1999, 45 (1a Suppl), 80S-85S.
19. Winter G: *Formulation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the domestic pig*. Nature, 1962; 193: 293-4.
20. Hinman C.D., Maibach H.I., *Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds*. Nature, 1963; 200: 377-8.
21. Rodeheaver G.T. et al., *Mechanical cleansing of contaminated wounds with a surfactant*. The Amer J of Surg. 1975; 129: 241-5.