

Le ulcere cutanee: l'importanza dell'approccio preparatorio della ferita per raggiungere la guarigione. Il *debridement*

Mario Marazzi

Responsabile S.S. Terapia Tissutale, Centro di Riferimento Regionale per la coltura di epidermide umana *in vitro* e banca per la crioconservazione dei tessuti; A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Le ulcere cutanee

Le ulcere croniche, fra cui ulcere vascolari, da decubito, da piede diabetico, rappresentano un significativo problema di salute pubblica e un carico economico importante per il sistema sanitario: le ulcere del piede diabetico, in particolare, generano costi molto elevati in termini di morbilità, mortalità e spesa sanitaria (Williams).

È ormai chiaro a livello internazionale che il numero di persone affette da piaghe da decubito, ulcere degli arti inferiori, lesioni del piede in presenza di diabete, deiscenze di ferite traumatiche e/o chirurgiche è elevato, come evidenziano anche le Tabelle I-III, che riportano le affezioni croniche che maggiormente colpiscono la popolazione.

Gli ultimi dati forniti dall'Associazione Italiana Ulcere Cutanee (AIUC) durante l'*Ulcer Day* 2010 (giornata nazionale per la sensibi-

TABELLA III
Le ulcere del piede nel diabetico.

- I problemi legati alla complicità del piede nel diabetico sono comuni, elevati i costi di gestione e, talvolta, importante il pericolo di vita. Ogni 30 secondi, in qualche parte del mondo, uno degli arti inferiori viene amputato in conseguenza del diabete
- Fino al 70% di tutte le amputazioni al di sotto del terzo medio di gamba è effettuato su persone con diabete. Fino all'85% di tutte le amputazioni è preceduto da un'ulcera
- Ogni anno, circa 4 milioni di persone diabetiche sviluppano una nuova ulcera del piede
- Nei paesi sviluppati, fino al 5% delle persone con diabete hanno un'ulcera del piede diabetico. Per loro vengono impiegate dal 12 al 15% delle risorse sanitarie per il diabete. Nei paesi in via di sviluppo tale percentuale può arrivare fino al 40%

TABELLA I
Ulcere da decubito, prevalenza.

Ulcere da decubito	Cuddigan et al., 2001, USA	Kaltenthaler et al., 2001, UK	Agenzia Regionale Sanità Toscana 2001, ASL 10 di Firenze
Ospedali per acuti	0,4-38%	5,1-32,1%	9-12,3%
Ospedali post-acuti	2,2-23,9%		
Nursing house		4,6-7,5%	
Cure domiciliari	0-17%	4,4-6,8%	21-36%
Unità di cure palliative	37%		
RSA-lungodegenze			2-13%

TABELLA II
Ulcere degli arti inferiori, prevalenza e incidenza.

Ulcere vascolari	Walker, 2003	Margolis, 2002	Graham et al., 2003	Forssegren et al., 2008
Ulcere arto inferiore - Incidenza	32/100.000 abitanti			
Ulcere arto inferiore - Prevalenza			0,12-1,1%	2,41/1.000 abitanti
Ulcere venose - Incidenza		0,76%		
Ulcere venose - Prevalenza		1,69%		

lizzazione e la visibilità per un problema importante nel panorama della sanità pubblica e privata e nella socialità del nostro paese), indicano che in Italia, anche in seguito al progressivo invecchiamento della popolazione, sono più di 2 milioni le persone che nel corso della loro vita soffriranno di ulcere cutanee croniche, con una tendenza ad aumentare con lo stesso trend registrato negli ultimi anni. Per circa il 50% di questi malati, a causa delle frequenti amputazioni o danni muscolari, questa malattia risulta invalidante.

La prevalenza delle ulcere degli arti inferiori (tutte le possibili cause incluse) è dell'1% circa nella popolazione totale e del 3,6% nella popolazione con età superiore a 65 anni. Per le ulcere del piede diabetico si registra un'incidenza del 15% dei pazienti diabetici (circa 390.000 ulcere su una popolazione diabetica di 2.643.000). Il dato allarmante, che si somma al dato già serio dell'incidenza, è rappresentato dai 50.000 pazienti diabetici con ulcera al piede che andranno incontro ad amputazione dell'arto per complicanze.

Le ulcere da pressione o da decubito affliggono circa l'8% dei pazienti ospedalizzati e tra il 15% e il 25% di quelli ricoverati nelle strutture di lungodegenza o case di riposo. I soggetti prevalentemente colpiti sono gli anziani (il 75% è rappresentato da pazienti con età superiore a 75 anni).

La varietà dei quadri clinici che si presenta è molto complessa e differenziata (Figg. 1-3).

Il trattamento delle ulcere cutanee

Condizione indispensabile per un'efficace guarigione delle lesioni è l'adeguata preparazione del fondo della ferita. Nell'ultimo decennio, la ricerca e la pratica clinica delle ulcere croniche e acute ha dato vita a un importante filone di ricerca sotto l'ombrello del concetto clinico di WBP (*Wound Bed Preparation*, prepara-



Figura 1

Ulcera da decubito: area di danno localizzata alla cute e/o ai tessuti sottostanti, di solito in corrispondenza di una prominenzia ossea, quale conseguenza della pressione o della pressione combinata con attrito e/o forze di taglio (*European Pressure Ulcer Advisory Panel 2003*).



Figura 2

Ulcera arto inferiore: la definizione di ulcera delle gambe (*leg ulcer*) può variare, ma quella più ampiamente usata è "perdita dell'integrità della cute su gambe o piedi che impiega più di 6 mesi a guarire".



Figura 3

Ulcera del piede diabetico: area di danno localizzato alla cute e/o ai tessuti del piede di soggetti diabetici. Le cause scatenanti possono essere di tipo neuropatico (assenza di sensibilità), o ischemico (ridotto flusso ematico).

zione del letto di ferita). Inizialmente, il concetto di preparazione del letto di ferita è stato sviluppato per definire, articolare e cadenzare i momenti che costituiscono il fisiologico processo di riparazione attraverso l'impiego di mezzi terapeutici avanzati¹. Successivamente^{2,3}, è divenuto un approccio pratico nel processo di presa in carico di fattori quali il controllo dell'essudato e la rimozione del tessuto necrotico, ponendo maggiore attenzione ai processi biologici che avvengono durante la guarigione e alla ricerca di un protocollo convenzionale di trattamento.

Preparazione del letto di ferita, ovvero:

- gestione dell'essudato;
- gestione del tessuto necrotico;
- attenzione agli eventi biologici che ritardano la guarigione;

- attivazione di un trattamento secondo protocollo interno;
- mantenimento di un letto di lesione deterso che possa sostenere il processo di guarigione.

È stato dimostrato che il tessuto necrotico e infetto del fondo della ferita ritarda o addirittura impedisce la formazione di tessuto di granulazione e la guarigione della ferita stessa, pertanto la sua rimozione (*debridement* o sbrigliamento) è cruciale per favorire e accelerare il processo di riepitelizzazione. Anche se non esiste ancora un protocollo di trattamento univoco, un consenso generale è stato raggiunto sulla necessità di rimuovere il tessuto necrotico e infetto dal fondo della ferita, la cui presenza ritarda o addirittura impedisce la formazione di tessuto di granulazione e la riepitelizzazione. Tale processo di rimozione favorisce il ripristino della circolazione e quindi l'apporto di ossigeno necessario alla guarigione della ferita. La rimozione del tessuto necrotico può essere ottenuta chirurgicamente, con metodi autolitici o enzimatici. L'impiego di enzimi proteolitici, e in particolare di clostridiopeptidasi A, eventualmente associati ad antibiotici, è ormai consolidato nel trattamento topico delle ulcere⁴.

Obiettivi e modalità di sbrigliamento

Sbrigliamento iniziale

È la rimozione di tessuto necrotico, colliquato e/o infetto dal letto della lesione, includendo inoltre l'asportazione del callo periulcerativo, ove questo fosse presente. Lo sbrigliamento iniziale necessita di essere ripetuto finché questi parametri clinici risultano ricorrenti (Tab. IV).

Sbrigliamento di mantenimento

È il mantenimento di una situazione della ferita tale da garantire la continua e costante progressione verso la guarigione. L'intervento di sbrigliamento non è dettato solamente da evidenti parametri clinici, ma anche dal bisogno di raggiungere una preparazione del

letto di ferita ottimale. Quindi, lo sbrigliamento di mantenimento viene eseguito anche di fronte a un fondo di lesione buono, qualora la ferita non mostri segni evidenti di guarigione.

Sebbene l'approccio chirurgico sembri essere il sistema di sbrigliamento più rapido in assoluto, non sempre si può eseguire a causa delle condizioni del paziente e del contesto di cura. Un sistema dimostratosi idoneo e che consente un'adeguata rapidità, il rispetto dei tessuti vitali e che risulta confortevole per il paziente è un unguento a base di collagenasi clostridiopeptidasi A, un enzima proteolitico derivato dal *Clostridium histolyticum* (Noruxol e Iruxol). Queste formulazioni di collagenasi sono in grado di digerire il collagene nativo e disaggregare il materiale necrotico, distruggendo appunto le fibre di collagene nativo che lo fissano al fondo della lesione ulcerosa. Iruxol contiene, oltre alla clostridiopeptidasi A, cloramfenicolo, antibiotico ad ampio spettro, per impedire che si abbiano superinfezioni della ferita. L'efficacia clinica dei preparati a base di collagenasi è documentata in diversi tipi di ulcere croniche e nelle ustioni, su parametri quali il *debridement*, la velocità di granulazione ed epitelizzazione, la riduzione delle dimensioni della ferita⁵⁻⁸. La collagenasi offre un'elevata sicurezza d'uso e un'azione mirata e specifica solo verso il tessuto necrotico. Infatti, l'attività dell'enzima collagenasi clostridiopeptidasi A si esplica solo con pH 6-8 (pH della cute lesa), mentre crolla in ambiente acido a pH 5-5,5 (quello della cute integra)^{9 10}.

La clostridiopeptidasi A non solo non danneggia il tessuto di granulazione, ma anzi, rispettando le corrette modalità d'uso, ne stimola la formazione grazie all'azione chemiotattica nei confronti di macrofagi, fibroblasti e cheratinociti¹⁰. L'uso di collagenasi clostridiopeptidasi A è dimostrato essere ben tollerato dai pazienti. Uno studio retrospettivo su 979 pazienti ambulatoriali e domiciliari affetti da ulcere croniche (332 pazienti) e da ustioni (647 pazienti con ustioni di 2° grado con BSA [Body Surface Area] 15%), oltre a rilevare l'efficacia di collagenasi in termini di guarigione, ne ha registrato la buona accettazione da parte dei pazienti. Secondo pazienti e *caregivers* la terapia con clostridiopeptidasi A risultava ben tollerata e di facile gestione. Inoltre, l'unguento a base di col-

TABELLA IV
Lo sbrigliamento o *debridement*.

Tipo di sbrigliamento	Esempi di materiali utilizzabili	Velocità di rimozione dei tessuti	Protezione dei tessuti sani	Comfort per il paziente
Agenti assorbenti	Alginati	+	++++	+++
Antisettici	Cadexomero iodico	+	+++	++
Autolitico	Idrogeli, idrocolloidi	+	++++	++++
Biologico	Terapia con larve	+++	+++	+
Chimico	Cloruro di zinco	++	+	+
Enzimatico	Collagenasi	+++	++++	++++
Meccanico	<i>Wet to dry, Negative Pressure Wound Therapy, lavaggio pulsato</i>	+++	++	+
Chirurgico	Bisturi, curette, idrochirurgia	+++++	+	+

+: minimo o assente; +++++: massimo.

lagenasi clostridiopeptidasi A favoriva il contenimento del dolore nelle ustioni, aspetto particolarmente importante nei bambini ¹¹. Oltre a evidenze registrate sull'efficacia e sulla sicurezza d'uso, la collagenasi clostridiopeptidasi A ha dimostrato anche di contribuire, nella fase di rimodellamento della ferita, all'ottenimento di una cicatrizzazione rapida e qualitativamente valida: in uno studio retrospettivo su 432 pazienti si è osservata una differenza significativa nello sviluppo di cicatrici ipertrofiche tra i pazienti trattati con garza e soluzione salina (*standard care*) e quelli trattati con collagenasi ($p < 0,001$) ¹².

Dal punto di vista pratico, la formulazione unguento consente di essere facilmente utilizzata con materiali di medicazione sterili di tipo tradizionale (garza e tamponi, garze grasse) o di tipo avanzato (schiume e film di poliuretano, alginati). Per una corretta applicazione di collagenasi, la ferita deve essere umida, pertanto le ferite secche vanno inumidite con soluzione fisiologica o altro.

Per una più agevole e rapida gestione delle escare secche, queste dovrebbero essere prima ammorbidite applicando una medicazione umida (tipo un idrogel quali ad esempio Intrasite Gel o Intrasite Conformable). Queste le azioni successive:

- applicare una volta al giorno un sottile strato di Iruxol o Noruxol direttamente sul fondo della ferita;
- coprire la ferita con una medicazione idonea allo stato essudativo della ferita:
 - *ferita asciutta*: garza grassa (tipo Jelonet), film trasparente (tipo Opsite Flexigrid);
 - *ferita essudante*: tampone non aderente (tipo Melolin), medicazione in fibra (tipo Algisite M), schiuma di poliuretano (tipo Allevyn).

Conclusioni

Il corretto inquadramento delle ferite e la pronta gestione delle fasi principali del processo di guarigione, consentono di controllare la progressiva chiusura delle stesse. Contestualmente è fondamentale:

- gestire le cause scatenanti l'insorgenza delle ferite:
 - deficit vascolari per le ulcere degli arti inferiori
 - neuropatia per i pazienti diabetici

- scorretta mobilizzazione per i pazienti allettati o immobilizzati
- prevenire le possibili complicanze che portano molto facilmente a una cronicizzazione delle ferite:
 - infezione, macerazione, margini non proliferativi
- scegliere materiali di medicazione appropriati:
 - seguire esattamente le indicazioni e le modalità d'uso
- scegliere materiali di medicazione che permettano una buona qualità delle cure per il paziente, consentendo:
 - una riduzione in sicurezza della frequenza dei cambi di medicazione
 - una gestione non traumatica del cambio di medicazione

L'ausilio di concetti clinici come quello della "preparazione del letto della ferita" (WBP) consentono di guidare il trattamento delle ferite attraverso il controllo di parametri clinici chiave che possono, correttamente gestiti, accompagnare la guarigione delle ferite:

- eliminazione dei tessuti cutanei non attivi (necrotici):
 - sbrigliamento o *debridement*
 - enzimatico (collagenasi); autolitico (medicazioni avanzate); chirurgico/meccanico
- controllo e gestione della carica batterica sulla ferita:
 - antisettici a lento rilascio (cadexomero iodico, argento)
- controllo dell'umidità presente sulla ferita:
 - medicazioni avanzate assorbenti (schiume di poliuretano, fibre gelificanti)
- gestione dei margini della ferita/epitelizzazione:
 - protezione dei margini e della cute perilesionale (protettivi cutanei, ad es. pasta ossido di zinco)

Il paziente con ulcere cutanee è sovente costretto a girare numerosi centri, più o meno specializzati, e non raramente vede protrarsi e susseguirsi nel tempo trattamenti di diversa natura con un disagio sociale notevole oltre alla non risoluzione della patologia. Per dare a questi pazienti un percorso clinico/assistenziale in grado di garantire un approccio organizzato ed efficace ad una patologia troppo spesso non adeguatamente considerata, la creazione di reti assistenziali tra il medico di medicina generale e il centro di riferimento per le ferite difficili rappresenterebbe un'ottima base di partenza.

MESSAGGI PRINCIPALI

La gestione efficace delle ulcere cutanee

- Inquadramento e identificazione dell'eziologia
- Correzione dei fattori causali
- Identificazione obiettivi di trattamento
- Preparazione del fondo della ferita (WBP)
- Scelta dei materiali
- Verifica del piano terapeutico
- Monitoraggio costante della *compliance* del paziente

Bibliografia

- ¹ Falanga V. *Classification for wound preparation and stimulation of chronic wounds*. Wound Repair Regen 2000;8:347-52.
- ² Falanga V. *The chronic wound impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation*. Blood Cells Mol Dis 2004;32:88-94.
- ³ Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. *Wound bed preparation: a systematic approach to wound management*. Wound Repair Regen 2003;11(Suppl.1):1-28.
- ⁴ Drager E, Winter H. *Surgical debridement versus enzymatic debridement*. In: Baharestani M, Gotrup F, Holstein P, et al., editors. *The clinical relevance of debridement*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1999.
- ⁵ Jung W, Winter H. *Considerations for the use of clostridial collagenase in clinical practice*. Clin Drug Invest 1998;15:245-52.
- ⁶ Cortivo R, Radice M, Brun P, et al. *Biological activity of human collagen breakdown products on fibroblasts*. Wounds 1995;7(Suppl.A):38-44.
- ⁷ Herman IM. *Stimulation of human keratinocyte migration and proliferation in vitro: insights into cellular responses to injury and wound healing*. Wounds 1996;8:33-41.
- ⁸ Radice M, Brun P, Bernardi D, et al. *Clostridial collagenase releases bioactive fragments from extracellular matrix molecules*. J Burn Care Rehabil 1999;20:282-91.
- ⁹ Mandl I. *Collagenase*. New York: Gordon & Breach 1972.
- ¹⁰ Helaly P, Vogt E, Scheider G. *Wound healing impairment and topical enzymatic therapy: a multicentre double-blind study*. Schweiz Rundsch Med Prax 1988;77:1428-34.
- ¹¹ Marazzi M. *Effect of enzymatic debridement with collagenase on acute and chronic hard-to-heal wounds*. J Wound Care 2006;15:1-6.
- ¹² Frye KE, Luterman A. *Decreased incidence of hypertrophic burn scar formation with the use of collagenase, an enzymatic debriding agent*. Wounds 2005;17:332-6.

L'effetto ipocolesterolemizzante delle proteine di soia è tanto maggiore quanto più alti sono i livelli basali di LDLc. In soggetti di età adulta-anziana con ipercolesterolemia, il consumo di 20-25 g/die di proteine di soia permette di ottenere una riduzione media della colesterolemia LDL di 22 mg/dL (quindi circa del 10-15%).