



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Medicina e Psicologia
Dipartimento di Scienze Medico – Chirurgiche
E di Medicina Traslazionale

*MASTER IN
GESTIONE DELLE LESIONI CUTANEE WOUND CARE*

Direttore: Prof. M. CAVALLINI
A.A. 2013/2014

1PRIMARY WOUND DRESSING® (1PWD) per il
trattamento delle lesioni acute

STUDENTE :
Dott.ssa Michela Di Venanzio

Matricola:
1406335

RELATORE:
Prof. Maurizio Palombi

CORRELATORE:
Dott.ssa Fiorella Carnevali

A.A.2013/2014

Indice

INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI.....	3
1 CENNI DI ANATOMIA CUTANEA.....	5
2 LE LESIONI CUTANEE	16
2.1 <i>Caratteristiche e classificazione delle soluzioni di continuo acute.</i>	17
2.2 <i>Caratteristiche e classificazione delle soluzioni di continuo croniche</i>	21
3 FISILOGIA DELLA RIPARAZIONE TESSUTALE.....	35
3.1 <i>Fisiologia della riparazione tissutale</i>	35
3.2 <i>Fisiopatologia della riparazione tissutale</i>	38
4 GESTIONE TERAPEUTICA DELLE SOLUZIONI DI CONTINUO.....	44
4.1 <i>Wound Bed Preparation</i>	45
4.2 <i>Il “wound dressing”</i>	52
4.3 <i>Wound cleansing</i>	64
4.4 <i>Wound Debridement o Sbrigliamento (Gestione dei tessuti non vitali)</i>	69
4.5 <i>Dressing occlusivi e semi-occlusivi</i>	74
5 LA RICERCA IN ENEA: IL BREVETTO MIX 557	89
5.3 <i>IL “MIX 557” / 1 Primary Wound Dressing®</i>	97
6 PARTE SPERIMENTALE.....	117
6.1 <i>Materiali e Metodi</i>	117
6.1.1 <i>Rilevamento dati</i>	118
6.1.2 <i>Metodologia di rilevamento dell’aspetto e delle dimensioni delle lesioni</i>	120
6.1.3 <i>Modalità di calcolo della velocità di cicatrizzazione</i>	123
6.1.4 <i>Protocollo di trattamento</i>	127
6.1.5 <i>Classificazione delle lesioni</i>	131
7 CONCLUSIONI	146
8 BIBLIOGRAFIA.....	148

INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI

La gestione delle ferite cutanee caratterizzate da ampia perdita di sostanza, rappresenta una continua sfida in campo medico, a causa dell'impossibilità di applicare un protocollo terapeutico univoco, adatto a tutti i casi clinici.

I progressi della ricerca scientifica, hanno permesso l'evoluzione del "concetto di medicazione". In passato, i medicinali tradizionali miravano semplicemente alla protezione meccanica e asettica della ferita, mentre le medicazioni di nuova generazione o "avanzate", sono dei veri e propri "coadiuvanti della cicatrizzazione" con caratteristiche di biocompatibilità e garanti del mantenimento di un ambiente idoneo alla riparazione tissutale.

La ricerca di sempre nuove sostanze caratterizzate da tossicità limitata, grande efficacia nel favorire i processi riparativi, associate ad un rischio ridotto di induzione di antibiotico-resistenza, hanno spinto alcuni ricercatori a concentrare gli studi anche nel campo della fitoterapia (a volte anche impropriamente definita fitomedicina). Il termine deriva dal greco *phyton* (pianta) e *therapeia* (cura).

Durante la sperimentazione sull'impiego terapeutico di sostanze naturali ad attività antiparassitaria nei confronti di alcune ectoparassitosi (quali la pediculosi, le infestazioni da larve di ditteri ecc.) negli animali da fibra, due ricercatori dell'ENEA hanno formulato una miscela di estratti naturali da Neem e Iperico, priva di effetti collaterali, che ha rivelato proprietà repellenti e cicatrizzanti per la cura delle lesioni esterne di qualunque estensione e natura, inizialmente denominata "MIX 557".

I risultati ottenuti in veterinaria hanno portato alla utilizzazione del medicamento in medicina umana, sia sulle lesioni acute che su quelle croniche, con risultati sovrapponibili a quelli già ottenuti in veterinaria. Il medicamento è stato pertanto

registrato per uso umano come dispositivo medico per uso topico di classe II-b ed è ora commercializzato con il nome di 1 Primary Wound Dressing®.

Lo scopo del presente lavoro, è stato valutare il ruolo di dressing primario di questo medicamento in medicina umana per il trattamento delle lesioni acute traumatiche o da deiscenza chirurgica sin dalle prime fasi del trauma e fino alla completa epitelizzazione senza uso di disinfettanti/antimicrobici istolesivi per il tessuto di granulazione nella prospettiva di mettere a punto un protocollo di trattamento al contempo efficace e privo di effetti dannosi sia nelle piccole lesioni quotidiane che in presenza di lesioni importanti.

1 CENNI DI ANATOMIA CUTANEA

1.1 La struttura della cute

La cute è un organo costituito da un insieme dinamico di diversi tessuti che ricopre completamente il corpo, lo protegge, lo separa dall'ambiente esterno e lo collega a quello interno. Rappresenta l'organo più grande del corpo umano. Nell'adulto ha una superficie totale media calcolata intorno a 1,5-2 m² ed un peso pari al 10-15% dell'organismo. Lo spessore della cute varia in funzione dell'individuo, del sesso, dell'età e delle varie sedi del corpo umano ed è compreso tra 0,5 mm (palpebre) e 3-6 mm (es. palmo delle mani e pianta del piede).

L'apparato tegumentario è costituito da due componenti principali: la cute e gli annessi cutanei. La cute, o membrana cutanea, è composta da un epitelio superficiale, o epidermide (epi-, sopra), e da uno strato sottostante di tessuto connettivo, il derma (fig. 1.1). Gli annessi cutanei comprendono peli, unghie e diverse ghiandole esocrine. Sotto il derma vi è l'ipoderma, o tessuto connettivo lasso dello strato sottocutaneo, che collega la cute alle strutture poste più profondamente, come i muscoli e le ossa (1).

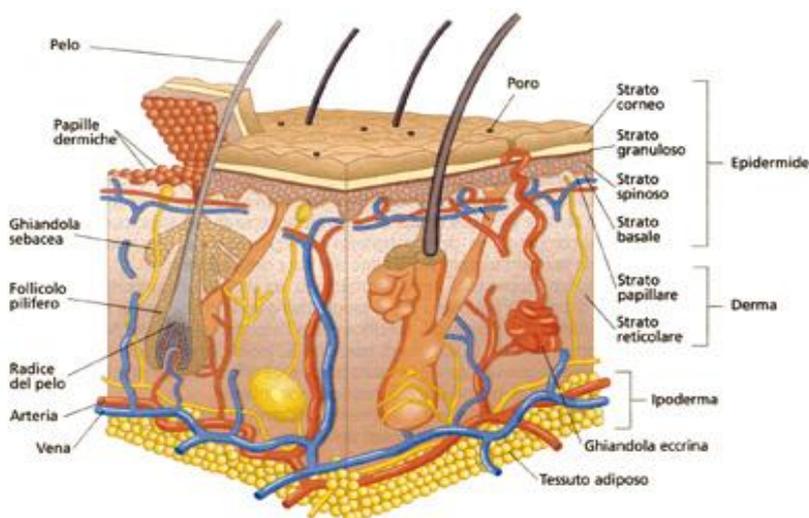


Fig. 1.1 Immagine tratta da:
<http://www.antiagingclub.it>

1.2 L'epidermide

L'epidermide, di derivazione ectodermica, è formata da un epitelio pavimentoso stratificato, composta da cellule chiamate cheratinociti che migrano progressivamente da una sede basale verso la superficie cutanea subendo un processo di differenziazione (cheratinizzazione). Pertanto, gli strati dell'epidermide rispecchiano stadi differenziativi diversi e progressivi dei cheratinociti, i quali migrano verso l'esterno e concludono la loro vita con una morte programmata che ne determina la trasformazione in cellule cornee. Le modificazioni morfologiche del cheratinocita permettono di suddividere l'epidermide in strati distinti:

Strato basale o germinativo

È lo strato più profondo dell'epidermide ed è sostenuto da una membrana basale che lo separa dal derma sottostante. È costituito da un singolo strato di cellule cubiche o cilindriche, ancorate alla membrana basale mediante giunzioni dette emidesmosomi e in grado di moltiplicarsi, dividendosi per mitosi.

Strato spinoso

È uno strato spesso, formato da più file di cellule poliedriche, date dalla divisione del sottostante strato germinativo. Tali cellule (chiamate cheratinociti) risalgono gradualmente verso la superficie; durante tale migrazione il citoplasma delle cellule epiteliali più superficiali si riempie progressivamente dei precursori della cheratina (componente basilare di peli ed unghie). A livello delle giunzioni tra le varie cellule, i filamenti di cheratina assomigliano vagamente a delle spine, da cui il nome "strato spinoso". Tali punti di contatto vengono chiamati desmosomi. Lo strato spinoso contiene anche cellule di Langerhans, che derivano da un precursore nel midollo osseo e sono implicate nella risposta immunitaria.

Strato granuloso

I cheratinociti, più appiattiti rispetto allo strato spinoso sottostante, contengono nel loro citoplasma numerosi granuli di cheratoialina, da cui il nome "strato granuloso". I nuclei mostrano segni di degenerazione, le cellule sono meno vitali ma continuano a produrre la cheratina, che si accumula nella cellula stessa rendendola meno permeabile. Queste cellule contengono anche degli organuli, chiamati granuli di Odland o corpi lamellari, particolarmente ricchi di fosfolipidi.

Strato lucido

Si trova solo nella cute spessa (palmo della mano e pianta dei piedi). E' formato da cheratinociti ripieni di cheratina e strettamente adesi tra di loro, ormai privi di nucleo ed organuli.

Strato corneo

E' lo strato più superficiale dell'epidermide. Chiamato volgarmente cute, è costituito da molti strati di cellule estremamente appiattite e embricate tra loro (disposte, cioè, come le tegole di un tetto), generalmente morte e disposte su più strati. In linea generale si possono considerare due porzioni: una più profonda e compatta in cui le cellule (corneociti) sono unite tra loro, ed uno superficiale in cui le cellule (dette squame cornee) sono disgiunte e tendono a staccarsi per desquamazione. Nell'epidermide vi sono anche altri tipi di cellule che vengono definite "cellule ospiti", rappresentate dalle cellule di Langerhans, dai melanociti, dalle cellule di Merkel e dai linfociti. Le cellule di Langerhans, presenti al di sopra della strato basale, hanno funzione immunitaria, in quanto deputate alla presentazione dell'antigene al linfocita. I melanotici derivano dalla cresta neurale, sono presenti a livello dello strato basale e la loro funzione è quella di produrre la melanina, proteina responsabile del colore della pelle e dei capelli, fondamentale per proteggere la cute dai raggi ultravioletti. Le cellule di Merkel sono presenti a livello dello strato basale, associate alle terminazioni nervose dei recettori tattili (2).

1.3 Il Derma

Il derma è lo strato intermedio della cute, compreso tra l'ipoderma e l'epidermide. A differenza di quest'ultima, da cui è separato dalla membrana basale, il derma è riccamente vascolarizzato ed innervato. Il derma svolge funzioni di supporto meccanico e metabolico nei confronti dell'epidermide, alla quale trasferisce nutrienti e sebo, una sostanza oleaginosa che protegge lo strato superficiale della pelle da batteri e disidratazione. Ha una forma ondulata per la presenza di papille dermiche, estroflessioni che hanno lo scopo di inserirsi nelle creste presenti nello strato epidermico sovrastante. Questa particolare conformazione anatomica ha lo scopo di aumentare l'aderenza tra i due strati e di favorire gli scambi metabolici. Dal punto di vista istologico, il derma è un connettivo formato da glicoproteine fibrose immerse in una sostanza fondamentale. Al suo interno sono presenti diversi tipi di cellule, follicoli piliferi e le ghiandole tipiche della cute. Il derma può essere distinto in due porzioni. Lo strato più superficiale, detto **avventiziale**, è ricco di cellule; in quello più profondo, detto **reticolare**, prevalgono invece le fibre. Nel derma si possono distinguere tre componenti: i fibroblasti, le fibre e la sostanza fondamentale (o amorfa) che riempie gli spazi lasciati liberi dalle fibre e dalle cellule dermiche. I **fibroblasti** sono le cellule più abbondanti del derma e sono responsabili della sintesi delle fibre e dei componenti della sostanza fondamentale. Oltre ai fibroblasti sono presenti anche mastociti, cellule che racchiudono molti granuli ricchi di eparina (agente anticoagulante) ed istamina (mediatore delle reazioni infiammatorie). Il derma è popolato anche da cellule provenienti dal sangue come i macrofagi, i granulociti ed i linfociti. La presenza di queste cellule a livello del derma aumenta durante gli stati infiammatori. La **sostanza fondamentale** è costituita da glucosamminoglicani (GAG). Si tratta di polisaccaridi costituiti da lunghe catene di disaccaridi, nei quali almeno una delle due unità è un amminozucchero (glucosammina o galattosammina). I più noti glucosamminoglicani sono l'acido ialuronico e l'eparina. La parte fibrosa è costituita da **fibre collagene ed elastiche**. Il collagene è una glicoproteina estremamente complessa organizzata in grossi fasci

fibrosi e, oltre ad essere la proteina più abbondante dell'organismo, nella pelle rappresenta da sola il 70% delle proteine. Il collagene ha funzione di sostegno e conferisce una notevole resistenza meccanica al derma. Oltre alle fibre di collagene, nel derma è presente una piccola quota di fibre elastiche che, nel loro insieme, rappresentano soltanto il 2% delle proteine cutanee. Sono costituite da elastina che conferisce alla pelle un certo grado di elasticità, indispensabile sia per consentire la mimica facciale, sia per seguire le numerose variazioni delle dimensioni corporee che avvengono nel corso della vita. Il derma ospita gli annessi cutanei, i vasi, i nervi.

1.4 L'ipoderma

L'ipoderma è lo strato più profondo della cute. E' conosciuto anche come tessuto adiposo sottocutaneo o pannicolo adiposo. L'ipoderma è un connettivo, costituito da una impalcatura di fibre connettivali, tra le cui maglie sono inseriti i lobuli. I lobuli sono strutture anatomiche costituite da ammassi cellulari, detti adipociti, ricchi di trigliceridi. Tra un adipocita e l'altro è interposta una piccola quantità di sostanza fondamentale. L'ipoderma, che è riccamente vascolarizzato ed innervato, ricopre funzioni particolarmente importanti: è il principale deposito di energia dell'organismo, partecipa alla termoregolazione, ostacolando la dispersione di calore dal corpo e generandolo attraverso l'ossidazione dei trigliceridi, fornisce protezione meccanica contro i traumi, modella la figura corporea, influenza il metabolismo corporeo tramite il rilascio di sostanze ormono-simili.

1.5 I vasi sanguigni

La cute è provvista di una fitta rete vascolare, costituita da piccoli rami di arterie muscolo-cutanee, che attraversano il tessuto adiposo sottocutaneo, penetrano nel derma reticolare profondo e si organizzano a formare il plesso orizzontale. Da tale plesso originano numerose arteriole ascendenti che, attraverso il derma reticolare, raggiungono la giunzione dermo-epidermica dove formano il plesso sub-papillare o superficiale. Dalle arteriole terminali del plesso sub-papillare si dipartono capillari

arteriosi che si inseriscono nelle papille dermiche (tipicamente un capillare per papilla dermica). I rami vascolari discendenti costituiscono i vasi venosi che seguono il decorso dei plessi arteriosi. I vasi provvedono alla nutrizione del tessuto cutaneo, alla termoregolazione, alla regolazione della pressione arteriosa e contribuiscono all'attivazione del sistema immunitario. Un aspetto particolare della vascolarizzazione cutanea è rappresentato da speciali formazioni a sede dermica, i glomi vascolari cutanei, che costituiscono i più classici esempi di cortocircuito vascolare. Tali formazioni, composte da un'arteriola afferente, da un'anastomosi e da una venula, racchiuse in una capsula connettivale (anastomosi artero-venose), sono associate a venule, fibre nervose simpatiche e cellule derivanti da fibre muscolari lisce (3).

1.6 I vasi linfatici

I vasi linfatici drenano la cute partendo dal plesso sub papillare venoso e attraverso vasi linfatici discendenti raggiungono il derma reticolare profondo, formando il plesso orizzontale (tale organizzazione non è sempre costante). Il plesso linfatico è determinante nella regolazione della pressione dei fluidi interstiziali e funge da sistema di clearing del tessuto cutaneo. La direzione del fluido linfatico è determinata passivamente dai movimenti muscolari e dalla pressione arteriosa ed attivamente dalla presenza di valvole bicuspidali che contribuiscono a prevenire il reflusso o la stasi della linfa nei vasi (3).

2.7 Nervi e recettori cutanei

La rete nervosa della cute contiene fibre sensoriali e fibre del sistema simpatico autonomo. Le fibre sensorie, organizzate in associazione con strutture specializzate (corpuscoli recettoriali) o isolate (terminazioni nervose libere), sono distribuite diffusamente lungo tutto l'ambito cutaneo, fungendo da recettori tattili, dolorifici, di temperatura e meccanici. La loro densità aumenta in regioni cutanee quali l'areola mammaria, le labbra ed il glande. Le fibre nervose del sistema simpatico,

localizzate nel derma, innervano le ghiandole sudoripare, i muscoli lisci delle pareti vasali, i muscoli erettori del pelo e le ghiandole sebacee. La distribuzione delle fibre nervose ricalca quelle dai vasi, infatti queste ultime formano un plesso profondo a livello del derma reticolare profondo ed attraverso formazioni nervose ascendenti, raggiungono il derma papillare superficiale dando luogo al plesso sub papillare . Fra i singoli plessi esiste una rete a fibre e maglie sempre più sottili man mano che si avvicinano all'epidermide; subito al di sotto di questa struttura si estende un sottilissimo reticolo amielinico. Le fibre nervose presentano nei vari strati della cute degli speciali organi terminali; le dimensioni di tali formazioni dipendono dalla loro posizione all'interno della cute; nel sottocutaneo i corpuscoli di Pacini (recettori a rapido adattamento per la sensibilità tattile e pressoria) e di Ruffini (caldo), nel derma papillare i corpuscoli di Meissner (sensibilità tattile) e nel derma profondo le clave di Krause (freddo) (4).

1.8 Gli Annessi Cutanei

Gli annessi cutanei comprendono peli, follicoli piliferi, ghiandole sebacee, ghiandole sudoripare e unghie.

1.8.1 Peli e follicoli piliferi

L'insieme del pelo e delle sue guaine epiteliali costituisce il follicolo pilifero. I follicoli piliferi sono disseminati su tutta la superficie cutanea con l'eccezione delle regioni palmo plantari, del vermiglio della labbra, del prepuzio, della superficie interna delle grandi labbra e delle falangi ungueali. La morfologia e il numero dei peli varia a seconda delle razze. Macroscopicamente il pelo è composto di due segmenti: uno libero, detto **fusto** e uno che, inserito nel derma, viene detto **radice**. Istologicamente il follicolo pilifero può essere suddiviso in tre segmenti: **l'infundibolo**, **l'istmo** e il **segmento inferiore**. L'infundibolo è un'invaginazione dell'epidermide che si estende dall'orifizio follicolare fino allo sbocco del dotto sebaceo; prosegue con l'istmo, segmento compreso fra il dotto sebaceo e l'attacco

del muscolo erettore del pelo. A sua volta l'istmo si continua con il segmento inferiore, che dal muscolo erettore del pelo si porta fino alla base del follicolo. L'estremità distale del segmento inferiore prende il nome di *bulbo pilifero*. Il bulbo è una formazione ovalare situata nel derma reticolare o nel sottocutaneo, costituita prevalentemente da cellule matriciali che circondano un'estroflexione riccamente vascolarizzata del derma peri-annessiale, definita *papilla follicolare*. Le cellule della matrice situate nella zona centrale del bulbo vanno incontro a un processo di cheratinizzazione che si completa nella parte superiore del segmento inferiore del follicolo con formazione dei tre strati di cui è composto il pelo: la **midollare**, la **corticale** e la **cuticola** (Fig. 1.2). La *guaina epiteliale interna* è costituita da tre strati di cellule (*cuticola, strato di Huxley, strato di Henle*) che avvolgono il pelo fino all'istmo per poi dissolversi.

La *guaina epiteliale esterna* circonda quella interna e si estende dalla base del bulbo fino alla base dell'infundibolo. Una *guaina fibrosa* avvolge quella epiteliale esterna, da cui rimane separata tramite una spessa membrana basale (4).

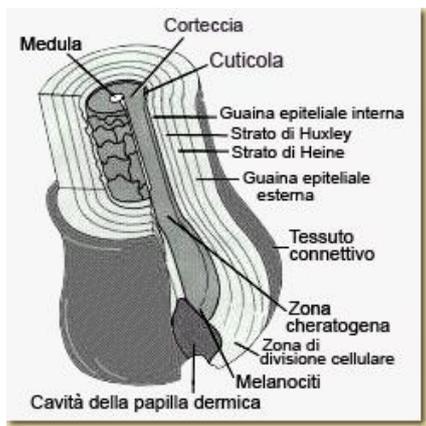


Fig. (1.2) Immagine tratta da:<http://thehistoryofthehairsworld.com>

1.8.2 Le ghiandole cutanee

Nella pelle troviamo diversi tipi di ghiandole; quelle sebacee e le ghiandole sudoripare eccrine e apocrine. Le ghiandole **sebacee** sono deputate alla produzione del sebo. Nel nostro organismo sono localizzate su tutta la superficie cutanea, ad eccezione dei palmi delle mani e delle piante dei piedi. Dal punto di vista istologico si tratta di ghiandole alveolari composte, formate da grappoli di acini, che le conferiscono la caratteristica forma a grappolo. Le ghiandole sebacee sono generalmente associate ad un follicolo pilifero.

Le ghiandole sudoripare **apocrine** rilasciano il loro prodotto sui follicoli piliferi ed il loro secreto è viscoso, lattiginoso e facilmente maleodorante. L'attività secretoria delle ghiandole apocrine è discontinua ed estremamente modesta, specie se paragonata con quella delle ghiandole sudoripare. A dispetto delle maggiori dimensioni, anche quando è fortemente stimolata, una ghiandola apocrina produce comunque un volume secretivo ridotto.

Le ghiandole **eccrine** sono ghiandole tubulari che libera direttamente il loro secreto sulla superficie della cute. Sono molto più numerose e maggiormente distribuite rispetto alle ghiandole sudoripare apocrine. Il numero maggiore è presente sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi.

1.8.3 Le unghie

Le unghie sono lamine di natura epiteliale, dure, resistenti, traslucide, leggermente convesse o piane nel senso della lunghezza, incurvate in senso trasversale. L'unghia è costituita dalla lamina ungueale e da quattro epiteliali specializzati (Fig. 1.3): la piega prossimale dell'unghia che termina nella cuticola, la matrice ungueale, il letto ungueale e l'iponichio. L'apparato ungueale si sviluppa durante la nona settimana di età gestazionale, dall'estremità dorsale delle dita. La lamina ungueale è una

struttura cheratinizzata che si rinnova continuamente durante la vita. Tale struttura deriva dall'epitelio della matrice ungueale ed è fortemente adesa al letto ungueale che contribuisce parzialmente alla sua formazione. Prossimalmente e lateralmente la lamina ungueale è circondata dalle pieghe dell'unghia che formano il vallo ungueale; il solco che rimane fra il margine libero dell'unghia ed il polpastrello viene definito solco ungueale. Lo strato basale dell'epidermide del polpastrelli si continua direttamente in quelli del letto ungueale; lo strato corneo si insinua nel solco ungueale dove termina aderendo alla superficie palmare dell'unghia (superficie ungueale che poggia sul letto ungueale). All'estremità delle dita la lamina ungueale si separa dai tessuti sottostanti a livello dell'iponichio. La lamina ungueale appare di colorito roseo a causa della presenza delle strutture vascolari sottostanti eccetto che per il margine libero che risulta bianco.

La parte prossimale dell'unghia, in particolare a livello del primo dito della mano, presenta un'area a mezzaluna opaca biancastra che corrisponde alla porzione visibile della matrice ungueale (lunula).

Lo spessore dell'unghia aumenta con l'età, in modo particolare nelle prime due decadi. La matrice ungueale è una struttura epiteliale specializzata che si presenta a livello della regione distale della falange. Sollevando la piega prossimale dell'unghia, la matrice appare come una struttura falciforme convessa distalmente. La matrice ungueale è costituita da due porzioni: prossimale e distale. La maturazione e la differenziazione dei cheratinociti appartenenti a tale struttura avviene in direzione trasversale; le cellule cheratinocitarie della porzione prossimale formano la regione dorsale della lamina ungueale, mentre i cheratinociti della porzione distale della matrice ungueale formano la regione intermedia della lamina ungueale.

L'unghia è una struttura resistente e flessibile che ha numerose funzioni quali proteggere le falangi distali, contribuire alla discriminazione tattile e alla funzione prensile per piccoli oggetti. La velocità di crescita delle unghie è di circa 0,5 mm a

settimana, quelle della mano crescono circa quattro volte più velocemente di quelle dei piedi e l'unghia del dito medio lievemente più in fretta delle altre (3).

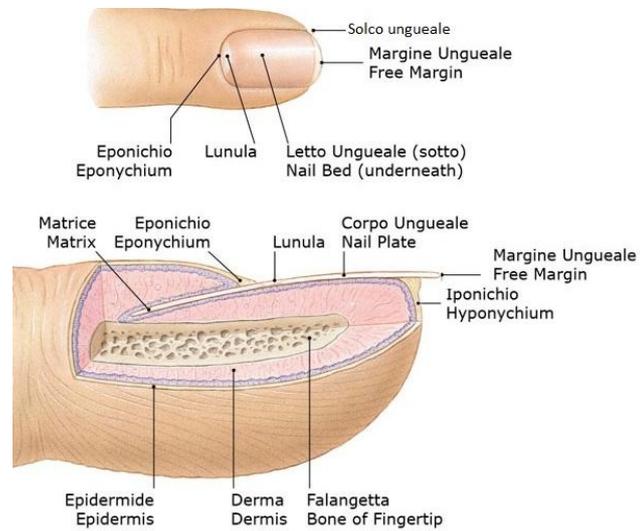


Fig. 1.3 Immagine tratta da: <http://atlantemedicina.wordpress.com>

2 LE LESIONI CUTANEE

Le soluzioni di continuo della cute possono essere classificate, in relazione sia al meccanismo che le ha determinate che ai tempi richiesti per la riparazione, in **acute** e **croniche**. Le prime vengono dette *ferite* e riconoscono, nella maggior parte dei casi, come meccanismo patogenetico, un evento traumatico meccanico di taglio, di penetrazione di punta o di lacerazione. I tempi di guarigione sono relativamente brevi e, spesso, si completano tra due e quattro settimane anche oltre a seconda dell'entità e ampiezza della lesione. Le forme croniche, dette *ulcere*, sono causate da meccanismi che agiscono nel tempo (decubito, traumi reiterati, sofferenza tissutale da insufficiente vascolarizzazione, ecc.) o possono derivare da un ritardo nella riparazione di forme acute sia per fattori locali (ad esempio infezioni della ferita) che sistemici (ad esempio, terapie antitumorali o cortisoniche, malattie metaboliche come il diabete o alterazioni vascolari arteriose e/o venose). I tempi di riparazione delle forme croniche sono più lunghi e, se, estese e profonde possono durare anche mesi se non anni.

Le prime possono guarire per prima intenzione con la sintesi dei lembi della ferita mediante punti di sutura o con altri mezzi meccanici (agraphes, cerotti, collanti, ecc.) o per seconda intenzione quando la perdita di sostanza non consente l'accostamento e la riapposizione dei lembi cutanei danneggiati per cui si deve formare il tessuto di granulazione sopra al quale avverrà la riepitelizzazione. Le seconde guariscono solo per seconda intenzione, ovvero attraverso il riempimento dell'ulcera con tessuto di granulazione seguito dalla copertura con nuova epidermide. (5)

2.1 Caratteristiche e classificazione delle soluzioni di continuo acute.

Per ferita si intende una soluzione di continuo recente della cute ed eventualmente dei tessuti molli sottostanti. Essa può essere causata dai più vari oggetti con innumerevoli modalità. Le ferite possono essere classificate in vario modo:

In base alla profondità e agli strati coinvolti

- ✓ *Ferite superficiali:* la soluzione di continuo della cute interessa lo strato cutaneo e il sottocute.
- ✓ *Ferite profonde:* quando coinvolgono lo strato fasciale e le strutture che si trovano al disotto.
- ✓ *Ferite penetranti:* quando creano un tramite tra l'esterno e una delle grandi cavità dell'organismo.
- ✓ *Ferite interne:* quando interessano organi interni (fegato, milza, polmone, ecc.) a prescindere dal coinvolgimento delle strutture parietali che possono anche rimanere integre, come accade nei traumi chiusi.

In base alle cause che le provocano possono essere classificate in:

- ✓ *Ferite contuse.* Sono lesioni che non comportano soluzioni di continuo della cute e non vanno pertanto considerate vere e proprie ferite; sono determinate da meccanismo contusivo semplice. Nelle forme lievi si osserva solo una soffiatura emorragica cutanea (ecchimosi), che va incontro a risoluzione spontanea: la guarigione può essere accelerata con terapia medica locale a base di sostanze che agiscono sulla componente infiammatoria e ne favoriscono il riassorbimento. Nelle forme più gravi la lesione dei

vasi dermici o profondi può comportare la formazione di una raccolta ematica in uno spazio neoformato, tale raccolta prende il nome di ematoma. Lesioni contusive estremamente violente possono portare ad una necrosi tissutale diretta, accompagnata quasi sempre da interruzione della continuità cutanea fino ai quadri più gravi di schiacciamento. (6)

- ✓ *Ferite da taglio.* Presentano margini netti e ben vitali. Dato il meccanismo di produzione, possono con facilità interessare i piani profondi, provocando lesioni di strutture funzionalmente importanti e penetrare in cavità.
- ✓ *Ferite da punta.* Presentano alcune caratteristiche analoghe a quelle da taglio, limiti netti e margini regolari, ma assumono uno sviluppo prevalente verso la profondità. La lesione di continuità cutanea è molto più piccola pertanto l'esplorazione può essere indaginosa e richiedere un'ampia incisione chirurgica del tramite che si presenta irregolare nel suo decorso per le differenti caratteristiche di elasticità e resistenza dei vari piani e strutture interessati.
- ✓ *Ferite da fuoco.* Comprende lesioni di notevole gravità e varietà in base alle dimensioni, forma e composizione dei proiettili, alla loro velocità e forza di penetrazione, alla distanza da cui sono sparati, alla direzione con cui colpiscono il corpo, ed infine alla resistenza e struttura dei tessuti interessati. Un tempo classificate fra le lacero-contuse sono attualmente più assimilabili a quelle da punta. Si riscontrano caratteristici danni cutanei oltre che nella

sede in cui si determina la lesione (foro di entrata)
anche in quella in cui fuoriesce il proiettile dopo aver
attraversato i tessuti (foro di uscita).

- ✓ *Ferite lacero contuse.* Tali lesioni vengono provocate dalle combinazioni dei meccanismi contusivo, da taglio, e da strappamento. Si presentano con margini molto irregolari, ecchimotici o pallidi a causa dell'ischemia per lesioni vasali, poco sensibili e spesso sottominati
- ✓ *Ferite a lembo.* Tali lesioni si determinano o con un meccanismo da strappamento o con un meccanismo da taglio quando l'agente traumatico entra in contatto con la cute lungo una linea tangenziale al piano cutaneo stesso. Se il lembo ha una buona vitalità potrà venire riposizionato e saturato in situ, in caso contrario si potrà: asportare il lembo e chiudere ove possibile per prima intenzione, utilizzare solo la parte vitale o utilizzare solo la cute come innesto libero sull'area cruenta, mentre i restanti tessuti del lembo vengono asportati al fine di evitarne la necrosi.
(6)
- ✓ *Escoriazioni.* Sono lesioni caratterizzate dalla presenza di soluzioni di continuo degli strati più superficiali del tegumento; possono essere più o meno estese e profonde. Sono dovute all'avulsione di porzioni di cute per lo sfregamento con oggetti a superficie scabra. Per la presenza di corpi estranei derivanti dalla superficie che ne ha causato la lesione (generalmente asfalto ma anche terriccio, pietrisco ecc), le escoriazioni sono particolarmente esposte alle

infezioni che ne possono disturbarne il decorso, tanto da esitare in cicatrici evidenti. Rientrano in questa categoria le abrasioni da asfalto o Road Rash

- ✓ *Ferite con perdita di sostanza.* Possono essere conseguenza diretta del trauma o risultare da una delle ferite precedentemente descritte (ferite da lembo, lacero-contuse). Per il loro trattamento trovano un vasto campo di applicazione tutte le tecniche della chirurgia plastica (innesti, lembi, ecc.)

Le ferite possono anche essere classificate in:

- ✓ *Ferite chiuse* Raggruppano le lesioni da schiacciamento e le contusioni. Queste ferite non presentano una soluzione di continuo della cute ma tuttavia la pelle e i tessuti sottostanti possono essere gravemente danneggiati.
- ✓ *Ferite Aperte* raggruppano tutte le ferite con soluzione di continuo.

Possono essere classificate in base al grado di contaminazione:

- ✓ *Ferite pulite:* chirurgicamente create in condizione di asepsi;
- ✓ *Ferite contaminate pulite:* mostrano una contaminazione minima che può essere rimossa efficacemente.
- ✓ *Ferite contaminate:* notevole contaminazione con detriti estranei;

- ✓ *Ferite sporche ed infettate*: caratterizzate da un processo infettivo preesistente;
- ✓ *Ferite patologiche*: per mancata vascolarizzazione o diabete mellito, piaghe da decubito.

2.2 Caratteristiche e classificazione delle soluzioni di continuo croniche

Eziologia e patogenesi delle ulcere cutanee croniche

Per lesione cronica in genere si intende una lesione che non guarisce e non progredisce attraverso le normali fasi della guarigione quali infiammazione, proliferazione, rimodellamento. Le ulcere croniche più comuni includono le ulcere dell'arto inferiore, le ulcere diabetiche e le ulcere da pressione. A differenza delle ulcere acute che possono guarire in pochi giorni o settimane, le ulcere croniche possono durare per mesi o anni. Questa condizione grava fisicamente e psicologicamente sull'individuo ed inoltre rappresenta un problema gestionale per il sistema sanitario.

Le ulcere cutanee sono la conseguenza di una soluzione di continuo della cute con successiva erosione del tessuto sottocutaneo perilesionale (*ulcera superficiale*). Il coinvolgimento della fascia aponeurotica sottostante apre la possibilità ad una estensione dell'ulcera verso le strutture muscolo-tendinee, capsulari ed ossee (*ulcera profonda*).

Tra le cause di cronicizzazione di una soluzione di continuo cutanea è la mancata od insufficiente rimozione o correzione del meccanismo o dei fattori locali che l'hanno determinata. La maggioranza delle ulcere riconoscono come condizione predisponente, o come meccanismo patogenetico, una insufficiente ossigenazione tessutale che può essere conseguente sia a patologie di pertinenza dell'arto (arteriopatia ostruttiva, flebopatia cronica, ecc.) o da condizioni locali perilesionali (decubito, ulcera da pressione ecc.). Questa condizione di sofferenza tessutale al

livello degli arti inferiori si può realizzare principalmente in quattro condizioni cliniche :

- ✓ Insufficiente apporto di ossigeno da patologie cardio-respiratorie e/o da ostruzioni croniche od acute delle arterie
- ✓ Stasi venosa post-tromboflebitica che determina un rallentamento della microcircolazione
- ✓ Compressione persistente (decubito) su un'area limitata di superficie cutanea con valori superiori a quelli della microcircolazione
- ✓ Neuropatia che determina oltre alle condizioni analoghe a quelle che favoriscono le ulcere da decubito anche la reiterazione di traumi diretti (per ridotta sensibilità dolorifica), le alterazioni funzionali delle ghiandole degli annessi cutanei (secchezza e anelasticità della cute) e della regolazione del microcircolo (edema e alterazione dei processi riparativi) (5).

In altri casi sono state osservate associazioni con malattie genetiche (prolidase deficiency) malattie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, dermatomiosite, periarterite nodosa), intossicazioni croniche (etilismo, tossicodipendenze), malattie mielolinfoproliferative (leucemie, poliglobulia, linfomi, anemie emolitiche, trombocitemia rubra, mieloma multiplo) (7).

Classificazione delle ulcere (6) :

Tabella 26.1 Classificazione delle ulcere

Vascolari: venose arteriose miste A/V	Ematologiche: anemia a cellule falciformi linfomi sferocitosi malattie della coagulazione	Metaboliche: necrobiosi lipidica gota calcifilassi cutanea omocistinuria
Ulcere da pressione	Neoplastiche: epiteliomi basocellulari e squamocellulari melanoma	Connettivopatie: sclerodermia artrite reumatoide lupus eritematoso
Diabetiche: neuropatiche ischemiche neuroischemiche	Iatrogene: idrossiurea chemioterapici corticosteroidi	Infettive: batteriche virali micotiche tropicali
Infiammatorie: vasculiti pioderma gangrenoso		

Ulcere da pressione

Per ulcera o lesione da decubito si intende una lesione tissutale ad evoluzione necrotica che interessa la cute, il derma e gli strati sottocutanei, fino a raggiungere, nei casi più gravi, il muscolo, la cartilagine e l'osso. Il fenomeno è causato da una prolungata e/o eccessiva pressione esercitata tra piano d'appoggio e superficie ossea, tale da provocare uno stress meccanico sui tessuti ed un'alterazione della circolazione ematica locale. Clinicamente le lesioni si osservano in sedi particolarmente predisposte, come le prominenze ossee, ed insorgono in seguito al decubito prolungato in posizione obbligatoria. Sono favorite da fenomeni generali e locali. Tutte le condizioni che comportano una diminuzione della mobilità rappresentano pertanto un importante fattore di rischio di insorgenza delle lesioni (8). I pazienti immobilizzati per compromissione della funzionalità neuromotoria e gli anziani allettati rappresentano le categorie più esposte. Questi ultimi anche a causa dell'invecchiamento dei tessuti che risultano ipotrofici, meno elastici e caratterizzati da maggior fragilità capillare. La presenza di malattie sistemiche concomitanti come il diabete mellito, l'insufficienza renale, l'immunodepressione, i disturbi circolatori, ecc. costituisce un'ulteriore aggravante. I principali meccanismi fisiopatologici che determinano l'insorgenza delle lesioni da decubito sono la

pressione e lo stiramento. Altre condizioni che svolgono un ruolo di concausa sono lo sfregamento e l'umidità. La pressione esercitata sui tessuti è considerata il fattore patogenetico principale. La pressione normale nella circolazione capillare arteriosa è di 32 mmHg. La compressione esterna diventa lesiva per i tessuti, quando supera il livello critico di 32 mmHg, poiché causa una riduzione dell'apporto ematico con conseguente ischemia ed ipossia (Fig.3.1). Gli effetti della compressione variano, oltre che per l'entità e la durata della compressione, anche in funzione della sede, dello spessore della cute e dei tessuti molli. E' dimostrato ad esempio che una pressione di 60-70 mmHg mantenuta per 2 ore può essere sufficiente a produrre un danno irreversibile. Se il tessuto cutaneo può rispondere all'insulto provocato dalla compressione con un'iperemia compensatoria, nel paziente anziano questa è generalmente insufficiente a proteggerlo dal rischio di ipossia. In mancanza di ossigeno le cellule utilizzano un metabolismo anaerobio, che produce sostanze tossiche ed acidosi locale, aumento della permeabilità vasale, formazione di trasudato ed edema, nonché ulteriore sofferenza cellulare fino alla necrosi. Il tessuto adiposo sottocutaneo ed i dotti escretori delle ghiandole sudoripare sono i più delicati e quindi sono i primi interessati. La necrosi può estendersi successivamente alle ghiandole sebacee, all'epidermide ed ai follicoli piliferi. Per tale motivo è possibile la formazione di lesioni in profondità con cute apparentemente integra (lesioni sottominate).

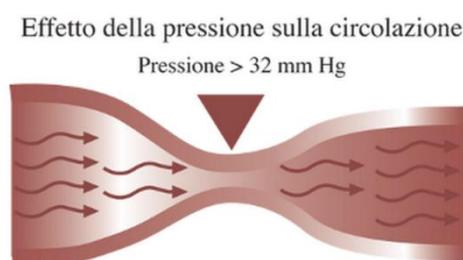
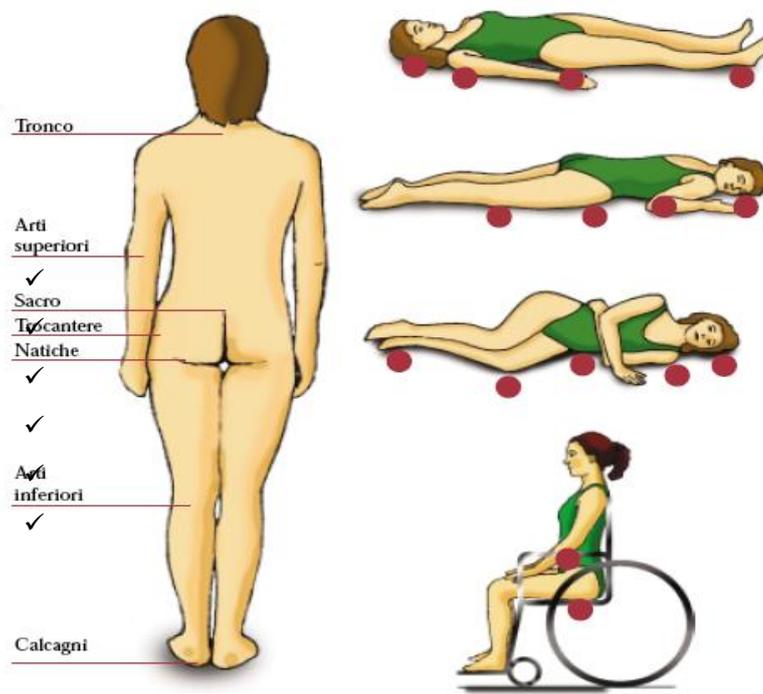


Fig. 3.1 Immagine tratta da: <http://www.platinumcorporate.it/it/doc/piaghe-da-decubito/>

Le forze di stiramento determinano un progressivo spostamento l'una sull'altra di superfici costituite da elementi sovrapposti. Si realizzano ad esempio quando il

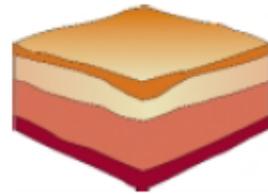
paziente è seduto sulla sedia senza sufficiente appoggio per le gambe o quando la testata del letto è sollevata, con tendenza alla caduta del tronco e scivolamento dei segmenti corporei da una posizione all'altra. In questi casi si produce una trazione dei tessuti molli superficiali ancorati dalle fasce muscolari profonde, con effetto di stiramento, possibile angolazione, microtrombosi, ostruzione e recisione dei piccoli vasi, ipossia e conseguente necrosi tissutale profonda. Lo sfregamento sembrerebbe privo di un ruolo patogenetico principale. Esso determina la rimozione dello strato più superficiale della cute, lo strato corneo, con conseguente riduzione dell'attività fibrinolitica del derma, rendendo questo più suscettibile alla necrosi da compressione. L'aumentata perdita di acqua transdermica, con accumulo di liquidi in superficie, comporta una diminuzione della resistenza della cute ai traumi. L'umidità potenzia l'azione degli altri fattori perché rende la pelle più fragile e facilmente aggredibile. Un'esposizione prolungata della cute all'umidità provoca fenomeni di macerazione ed alterazione del pH riducendo la funzione barriera della cute stessa come avviene ad esempio in presenza di incontinenza e di eccessiva sudorazione. Dal punto di vista clinico le lesioni da decubito sono riconoscibili per il loro aspetto e per la loro localizzazione (Fig. 3.2). Nella maggior parte dei casi si trovano in corrispondenza di una salienza ossea, come il sacro, le tuberosità ischiatiche, la cresta iliaca, i talloni, i gomiti, i trocanteri, le ginocchia, i malleoli, l'occipite e le scapole. Possono peraltro insorgere in altre zone come le orecchie ed il naso. Esse provocano dolore, spesso sottostimato, che può aumentare durante le operazioni di medicazione e possono dare luogo a complicanze quali infezioni, perdita di proteine, anemia, osteomieliti, setticemie.



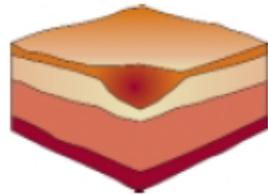
✓ Fig. 3.2 Immagine tratta da:
http://www.apss.tn.it/public/allegati/DOC_269029_0.pdf

Esistono varie proposte di classificazione in gradi delle lesioni da decubito, una tra queste l' Official Standing System (9) (Fig. 3.3). Ciò che conta è individuare precocemente lo stadio del danno tissutale e conoscerne la progressione, poiché questi sono i presupposti per una terapia adeguata.

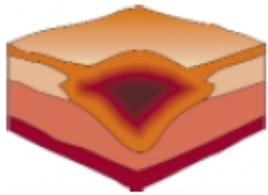
primo stadio area di eritema marcato e persistente che non scompare alla pressione digitale e cute integra



secondo stadio lesione cutanea superficiale limitata all'epidermide e/o al derma; si presenta clinicamente sotto forma di abrasione, vescicola o bolla



terzo stadio perdita di sostanza a tutto spessore, in cui la lesione e la necrosi progrediscono interessando il tessuto sottocutaneo fino alla fascia muscolare, senza oltrepassarla, con o senza sottominature dei bordi



quarto stadio la lesione si estende oltre la fascia profonda interessando muscoli, tendini, strutture capsulari ed osso

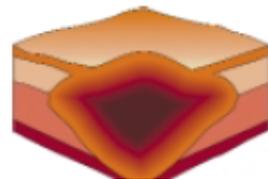


Fig.3.3 Immagine tratta da: http://www.apss.tn.it/public/allegati/DOC_269029_0.pdf

Ulcere venose

Si definisce ulcera venosa una lesione della cute, di comune riscontro agli arti inferiori, spesso al di sopra del malleolo, causata da un danno al sistema venoso profondo e/o superficiale che porta a ipertensione venosa (10). Le ulcere venose rappresentano il 70-80% delle ulcere delle gambe; il 10-15% sono invece di tipo arterioso e il 10-20% di tipo misto (arterioso e venoso). Si calcola che circa il 5-8% delle ulcere dell'arto inferiore sia di origine diabetica e che il 4-5% circa sia secondario a una vasculite, un tumore o sia di origine linfedematosa (11). Per capire la genesi delle ulcere venose è bene ricordare alcuni cenni di anatomia del sistema circolatorio venoso dell'arto inferiore. Esso è formato da un sistema venoso profondo e da uno superficiale, in comunicazione (vene perforanti). Il sistema venoso superficiale drena il ritorno venoso dalla cute e dal sottocutaneo e ha una funzione termoregolatrice, mentre il sistema venoso profondo drena il ritorno venoso dei muscoli sotto la fascia profonda. I due sistemi, grazie alle numerose valvole, costituiscono un'unità funzionale che rende possibile il deflusso di sangue essenzialmente verso il circolo venoso profondo, attraverso l'azione di pompa muscolare esercitata dal polpaccio durante la deambulazione. Alla base della formazione di un'ulcera venosa sembra ci sia l'ipertensione venosa, causata dal reflusso di sangue dal sistema venoso profondo verso quello superficiale. Ciò avviene essenzialmente per 3 motivi:

- ✓ disfunzione valvolare o reflusso a livello delle vene profonde, perforanti o superficiali, delle singole vene o in combinazione tra loro;
- ✓ ostruzione parziale o totale delle vene (come nel caso della trombosi venosa profonda);
- ✓ deficit di pompa muscolare del polpaccio, riduzione dell'attività fisica, paralisi, riduzione della motilità della caviglia dovuta a malformazioni.

Inoltre differenti teorie sono state postulate sulla genesi delle ulcere venose (6):

- ✓ formazione di cuffie di fibrina attorno ai capillari con conseguente ostacolo alla diffusione di ossigeno e altri nutrienti e successivo danno tissutale,
- ✓ accumulo e attivazione di metaboliti di cellule della serie bianca, che portano a sofferenza tissutale
- ✓ intrappolamento di fattori di crescita nell'interstizio con minore disponibilità per il processo di riparazione tissutale.

La sedentarietà, l'obesità, le gravidanze multiple, gli episodi pregressi di trombosi venosa profonda e i traumi sono i principali fattori di rischio delle ulcere venose. L'ulcera venosa segue spesso a un trauma o a un'infezione della cute, di solito riferita dal paziente. Non sono rare le ulcere che si formano, invece, per un edema ingravescente della cute, anche se la loro comparsa non è descritta con minuzia di particolari dai pazienti perché spesso viene sottovalutata. Il fondo dell'ulcera appare coperto da fibrina, di rado è presente una necrosi del fondo della ferita (spesso associato ad altre patologiche alimentano l'ulcera stessa, come in casi di compromissione arteriolare). I bordi sono irregolari e serpiginosi, degradanti verso il letto della ferita, con una discreta quantità di essudato che è carente, invece, nelle ulcere arteriose degli arti inferiori. Nelle ulcere venose il dolore aumenta in posizione seduta o in piedi, mentre si riduce ponendo le gambe in scarico o a letto. Allo scopo di standardizzare il reporting e il trattamento delle diverse manifestazioni delle malattie venose croniche, è stato messo a punto un sistema di classificazione generale (CEAP) per consentire la formulazione di una diagnosi uniforme e un confronto tra diverse popolazioni di pazienti. Creato da una Commissione Internazionale dell'American Venous Forum istituita appositamente nel 1994, è stato divulgato in tutto il mondo e ora rappresenta lo standard accettato per la

classificazione delle malattie venose croniche. I fondamenti della classificazione CEAP comprendono una descrizione della classe clinica (C) che si basa sui segni obiettivi, l'eziologia (E), la sede anatomica (A) del reflusso e dell'ostruzione nel sistema venoso superficiale, nel sistema profondo e nel sistema delle perforanti e la Fisiopatologia (P), sia essa da reflusso o da ostruzione. Concepita come documento che si sarebbe evoluto nel tempo la classificazione CEAP (riportata in seguito) è stata ufficialmente ritoccata e ampliata da un comitato internazionale di esperti sotto gli auspici dell'American Venous Forum nel 2004 (12).

Table I. CEAP classification of chronic venous disease

Clinical classification

- C₀: no visible or palpable signs of venous disease
- C₁: telangiectasies or reticular veins
- C₂: varicose veins
- C₃: edema
- C_{4a}: pigmentation or eczema
- C_{4b}: lipodermatosclerosis or atrophic blanche
- C₅: healed venous ulcer
- C₆: active venous ulcer
- S: symptomatic, including ache, pain, tightness, skin irritation, heaviness, and muscle cramps, and other complaints attributable to venous dysfunction
- A: Asymptomatic

Etiologic classification

- Ec: congenital
- Ep: primary
- Es: secondary (post-thrombotic)
- En: no venous cause identified

Anatomic classification

- As: superficial veins
- Ap: perforator veins
- Ad: deep veins
- An: no venous location identified

Pathophysiologic

- Pr: reflux
- Po: obstruction
- Pr,o: reflux and obstruction
- Pn: no venous pathophysiology identifiable

Adapted from Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification of chronic venous disease. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.⁸

Ulcere arteriose

Le ulcere arteriose costituiscono il 10% delle lesioni vascolari nell'arto inferiore. Generalmente dipendono da una insufficienza arteriosa secondaria alla malattia aterosclerotica. Si definiscono anche ulcere ischemiche. L'insufficienza arteriosa

periferica cronica è una sindrome clinica legata alla riduzione della portata ematica distrettuale di uno o di entrambi gli arti secondaria nell'80% dei casi ad aterosclerosi e nel restante 20% ad altre cause (es. infiammatorie) per le quali restano validi gli stessi concetti fisiopatologici ed etiopatogenetici. La malattia aterosclerotica è caratterizzata dalla deposizione sulle pareti arteriose di un ateroma che progressivamente ne restringe il lume. Ne conseguono modificazioni d'ordine emodinamico macro e micro-circolatorio, coagulativo e tissutale che configurano la malattia condizionandone lo stato di compenso o di non compenso. Le arteriopatie obliteranti croniche sono caratterizzate da una evoluzione relativamente lenta delle lesioni steno ostruttive permettendo inoltre l'instaurarsi di meccanismi compensatori che possono efficacemente rallentare la progressione del processo ischemico. In termini emodinamici una stenosi diventa potenzialmente capace di provocare una sintomatologia ischemica quando il restringimento del lume arterioso è tale da provocare un gradiente pressorio (P) a monte e a valle della lesione con una riduzione del flusso (Q). Questo si verifica quando l'area trasversa del vaso è ridotta almeno del 75%. La stenosi arteriosa cronica se è al di sotto del 60%-70% del lume vascolare, non determina sofferenza del tessuto a valle, grazie a meccanismi di compenso quali:

- Aumento velocità di flusso
- Formazione di circoli collaterali
- Adattabilità dei tessuti all'ischemia

L'ischemia può comparire durante la richiesta di maggior perfusione, come avviene nell'esercizio fisico, con l'estendersi delle lesioni steno-ostruttive ed il fallimento dei compensi. La patologia ischemica è in genere caratterizzata dal dolore a riposo o durante la deambulazione, seguito dalle lesioni trofiche.

L'arteriopatia cronica ostruttiva è distinta secondo la classificazione di Leriche Fontaine:

-Stadio I: paziente asintomatico o pauci-sintomatico. La sintomatologia iniziale è rappresentata da senso di peso, freddo ed affaticamento delle estremità.

-Stadio II: caratterizzato dalla claudicatio intermittens ovvero un dolore crampiforme riferito ai muscoli del polpaccio e/o della coscia. A seconda della comparsa del dolore in relazione alla distanza percorsa è possibile suddividere il II stadio in:

- IIa la claudicatio compare dopo aver percorso 200m

- IIb la claudicatio compare prima dei 200m A seguito del dolore il paziente è costretto ad arrestare la marcia per un tempo tanto più lungo quanto più grave e severa è l'ostruzione.

-Stadio III: presenti dolori a riposo con interessamento prevalentemente di dita, piede e tallone. I dolori sono più forti di notte, quando il paziente è disteso. Per questo, spesso, mantiene l'arto pendente fuori dal letto o compie alcuni passi per alleviare il dolore.

-Stadio IV: comparsa di lesioni gangrenose

- a) limitate all'avampiede

- b) lesioni prossimali

La gangrena può essere:

- secca, se non vi è sovrapposizione batterica (mummificazione dei tessuti)

- umida, con sovrapposizione batterica. Più severa rispetto al tipo precedente

Ulcere diabetiche

Le ulcere degli arti inferiori e in particolare del piede rappresentano una frequente complicazione nel paziente con diabete mellito considerando che il 10 -15 % dei pazienti va incontro a ulcerazione almeno una volta nella vite. Le ulcere del piede diabetico sono rare prima dei 40 anni, mentre tra i 60 e 0 anni circa il 6% della popolazione va incontro a ulcerazioni del piede e al di sopra si 80 anni assistiamo a un incremento pari al 14%. La neuropatia periferica (62%) e l'interessamento vascolare periferico (38%) sono spesso associati nel determinare le lesioni, che manifestano un alto rischio di infezione e di amputazione. In queste condizioni un minimo trauma è in grado di generare l'ulcerazione e la perdita della sensibilità, determinata dalla neuropatia diabetica, contribuisce a un difetto nella deambulazione che porta a distribuire il carico plantare in modo scorretto con formazione di ipercheratosi in corrispondenza delle teste metatarsali. Le amputazioni di piede e gamba costituiscono l'evento finale dell'iter patologico del diabete e sono associate a un alto tasso di morbidità. L'occlusione arteriosa interessa i vasi distali con aspetto multi-segmentale e bilaterale. Un'ischemia critica è associata con il 62% delle ulcere del piede che non tendono alla guarigione. Le tecniche chirurgiche di rivascolarizzazione più utilizzate nel paziente diabetico sono l'angioplastica e il bypass distale, che sembra ridurre la percentuale di amputazione e i costi di gestione del paziente. Per una precisa e dettagliata descrizione delle lesioni trofiche del piede è stata utilizzata la classificazione di Wagner e in seguito la Texas Wound Classification System poichè la classificazione Wagner non teneva in considerazione le condizioni vascolari locali e quindi la presenza o meno di ischemia e la presenza di infezioni , fattori che condizionano maggiormente l'evoluitività delle lesioni (6).

Tabella 1 - CLASSIFICAZIONE DI WAGNER

Grado 0	Assenza di ulcerazioni attive Eventuale edema Deformità Cellulite
Grado 1	Lesioni preulcerative
Grado 2	Ulcera superficiale Ulcera profonda fino al tendine Fino alla capsula articolare Fino all'osso
Grado 3	Ulcera profonda con ascesso Osteomielite Artrite settica
Grado 4	Gangrena localizzata all'avampiede Gangrena localizzata al tallone
Grado 5	Gangrena di tutto il piede

Tabella 2 - TEXAS WOUND CLASSIFICATION SYSTEM

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Stadio A	Zona non ulcerata o completamente riepitelizzata	Ulcera superficiale che non coinvolge tendini,	Ulcera penetrante in tendini o capsule capsule o ossa	Ulcera penetrante in ossa o articolazioni
Stadio B	Con infezione	Con infezione	Con infezione	Con infezione
Stadio C	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia
Stadio D	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia

3 FISILOGIA DELLA RIPARAZIONE TESSUTALE

3.1 Fisiologia della riparazione tissutale

La riparazione tissutale è un processo dinamico ed interattivo che avviene normalmente nel nostro organismo e che coinvolge mediatori solubili, matrice extracellulare, cellule ematiche e parenchimali. Il processo fisiologico di riparazione tissutale viene comunque tradizionalmente suddiviso in tre fasi.

- ✓ Fase infiammatoria
- ✓ Fase proliferativa
- ✓ Fase di maturazione

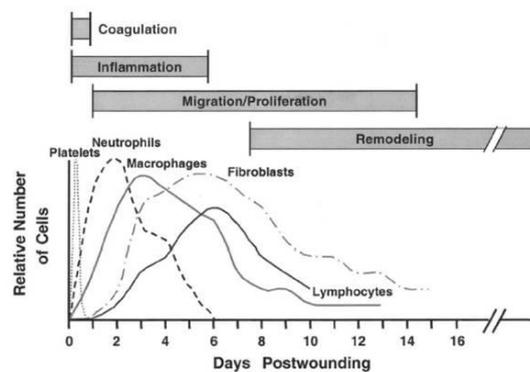
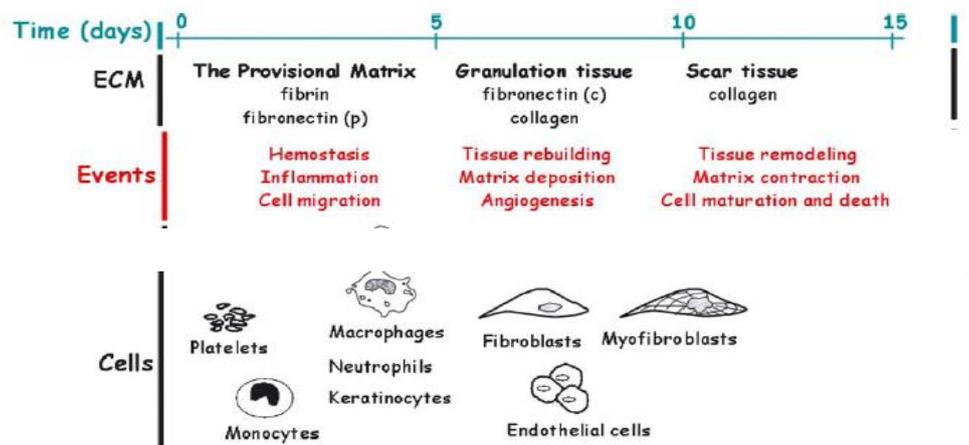


Fig. 1. Time line of migration of immune cell populations correlated with the phases of wound healing. (Reprinted with permission from *Surg Clin North Am* [1].)



Fase infiammatoria

Questa fase è detta anche fase essudativa o di detersione. Essa è a sua volta suddivisa in una fase iniziale fase coagulativa (che dura circa 10 minuti) e nella fase infiammatoria vera e propria (3-4 giorni). Gli elementi più importanti della fase coagulativa sono le piastrine. Inizialmente si ha una vasocostrizione transitoria delle arteriole, successivamente vi è un'inflazione ematica e poi l'aggregazione piastrinica. Con il processo di aggregazione dei trombociti viene attivato il sistema di coagulazione e si ha la trasformazione del fibrinogeno in fibrina che, funzionando come una rete, va a riempire la lesione. Le piastrine, oltre ad attivare la coagulazione, performare il coagulo provvisorio, hanno l'importante funzione di riversare nella lesione (degranolazione) una miriade di fattori di crescita e di sostanze vasoattive (citochine) che attivano leucociti e macrofagi. Tra questi ricordiamo: platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor β (TGF β), fibroblast growth factor (EGF), β -thromboglobulin, platelet factor 4 (PF4), platelet-derived angiogenesis factor (PDAF), serotonina, bradichinina, prostaglandine, prostaciline, trombossano e istamina. L'infiammazione serve a distruggere, diluire, confinare l'agente lesivo e a mettere in moto una serie di eventi che producono la guarigione e la sostituzione del tessuto danneggiato. Dopo la prima fase di restringimento, le arteriole si dilatano in seguito alla liberazione di sostanze vasoattive quali istamina, la serotonina e le chinine: sia ha così un aumento del flusso sanguigno causa del calore e del rossore. Viene promossa la migrazione dei fagociti nella zona della lesione (granulociti neutrofilo o polimorfonucleati e i monociti che si differenzieranno in macrofagi). I polimorfonucleati sono i primi ad arrivare e nelle prime tre ore della formazione della lesione, svolgono un ruolo importantissimo essendo questo il momento in cui si può instaurare la colonizzazione batterica. Circa 24 ore più tardi migrano nella zona della lesione i monociti che, differenziandosi all'interno della lesione in

macrofagi, detergono la lesione fino ad eliminare tutto il pus e si sostituiscono alle piastrine nella produzione di citochine. La migrazione dei monociti viene interrotta entro tre giorni se la ferita non è infetta altrimenti la migrazione continua e la fagocitosi aumenta.

Fase Proliferativa

Inizia circa il quarto giorno dopo la formazione della lesione in questa seconda fase prevale la proliferazione cellulare che mira alla neoformazione dei vasi detta angiogenesi o neo-angiogenesi (l'insieme di processi funzionali alla formazione di vasi sanguigni a partire da vasi preesistenti a seguito della stimolazione da parte dei fattori di crescita neoangiogenetici) ed al riempimento della perdita di sostanza mediante la formazione del tessuto di granulazione, (detto così perché il fondo della lesione si popola di "granuletti rossi" composti dalla sezione trasversale dei vasi sanguigni neoformati perpendicolari al derma) che è quindi formato da capillari, collagene, fibroblasti ed altre cellule. In questa fase i fibroblasti prendono il posto dei macrofagi e migrano dal tessuto circostante nel coagulo e nella rete di fibrina utilizzata come matrice provvisoria. I fibroblasti avviano la produzione dei precursori del collagene, dell'elastina, dei proteoglicani e delle altre glicoproteine della sostanza fondamentale, che maturano poi al di fuori delle cellule come matrice extracellulare. Il tessuto di granulazione è un'entità transitoria e primitiva che serve da "letto" per la successiva fase di epitelizzazione.

Fase di maturazione o di epitelizzazione

I cheratinociti sono le cellule più superficiali della pelle e, tramite uno scorrimento degli uni sugli altri, cercano di ricoprire la lesione una volta che

si è creato sul fondo un adeguato tessuto di granulazione. Queste cellule cessano di migrare quando ricevono un segnale, determinato dal contatto fisico con le proprie simili, comunemente noto come "inibizione da contatto". Durante questa fase, nel tessuto di granulazione sottostante al tappeto di cheratinociti, si osserva la scomparsa dei vasi neoformati (atresia dei vasi neo-angiogenetici) maturazione del collagene (transizione da un tipo di collagene ad un altro) e riorganizzazione della matrice extra-cellulare, apoptosi della maggior parte dei fibroblasti e trasformazione di alcuni in miofibroblasti e contrazione della ferita da parte di quest'ultimi, che diventeranno poi quiescenti.

3.2 Fisiopatologia della riparazione tissutale.

Quando la lesione non evolve verso le tappe fisiologiche della riparazione tissutale e quindi verso la guarigione, si ha la cronicizzazione dell'ulcera. Esistono vari fattori che possono ostacolare la riparazione tissutale, sistemici e locali.

Tra i fattori sistemici possiamo elencare:

- ✓ ***Età***: il trofismo dei tessuti nel soggetto anziano è meno valido di quello degli adulti. Le capacità riparative pertanto, appaiono meno tempestive e richiedono in genere dei tempi relativamente più lunghi.
- ✓ ***Malnutrizione***: un adeguato apporto nutrizionale giornaliero, in relazione alle richieste metaboliche dell'organismo, è il presupposto per l'attivazione di un processo anabolico quale la riparazione di un'ulcera nonché l'importanza delle vitamine C, A, B e D e di

alcuni oligoelementi quali lo zinco, il rame, il ferro, ed il magnesio.

- ✓ **Neoplasie in altra sede:** la patologia neoplastica maligna determina, sia per l'attività metabolica del tumore che l'eventuale interferenza con le normali funzioni digestive, una condizione catabolica dell'organismo ed uno stato di malnutrizione.
- ✓ **Malattie croniche sistemiche o di organo:** queste affezioni sono in grado di condizionare in maniera negativa la normale alimentazione, i processi digestivi, il sistema immunitario la reazione infiammatoria, l'aggregazione e l'adesività piastrinica.
- ✓ **Malattie autoimmuni:** le capacità riparative dei tessuti sono alterate
- ✓ **Terapie cortisoniche e antitumorali:** interferiscono sulla sintesi proteica in generale e sulla proliferazione cellulare
- ✓ **Temperatura ambientale** soprattutto condizioni climatiche con temperature fredde e umide sollecitano il microcircolo a una condizione di vasocostrizione con la conseguente ipossigenazione soprattutto dei tessuti più superficiali e periferici

Per quanto riguarda i fattori locali: traumi ricorrenti, insufficiente apporto di sangue (ischemia) pressione sulla lesione, infezione della ferita.

Il 70% delle ulcere cutanee, tuttavia, è dovuta ad ulcere da pressione, ulcere ischemiche e/o neuropatiche del piede nel diabete e ulcere venose.

Mentre la guarigione delle lesioni acute procede attraverso una successione ordinata delle diverse fasi della riparazione, nelle lesioni croniche alcune aree

si trovano, nello stesso momento, in diverse fasi del processo di guarigione e, presumibilmente, la progressione alla fase successiva non avviene in maniera sincrona. Nel caso di ulcere in presenza di diabete l'alterazione nel processo di guarigione è causato da molti fattori patologia-correlati (iperglicemia, neuropatia, deficit vascolari) e da fattori estrinseci (infezioni, eccessiva pressione nella sede, sviluppo di ipercheratosi). Tradizionalmente queste anomalie sono state definite, per semplificazione, triade patologica di neuropatia, ischemia e trauma (13). A questa triade va aggiunta poi l'infezione che gioca un ruolo importante nel ritardo del processo di guarigione delle ferite. I deficit a carico del microcircolo compaiono molto spesso nel diabete. Questi includono una riduzione delle dimensioni dei capillari, un aumento dello spessore della membrana basale. Lo spessore della membrana basale interferisce con gli scambi fisiologici e determina una migrazione alterata dei leucociti. La riduzione della funzione endoteliale può condurre ad una riduzione della sintesi dell'ossido nitrico. Esistono dei legami molto forti tra la vasculopatia e la neuropatia nel piede diabetico. Gli shunts nel microcircolo, insieme con la presenza della denervazione del nervo simpatico e della neuropatia autonoma, determinano una maldistribuzione del flusso sanguigno. Nella neuropatia diabetica, la risposta neuro vascolare, dipendente dalle fibre nocicettive-C, risulta diminuita, determinando una riduzione nella secrezione della sostanza P ed istamina; dunque, la vasodilatazione è ridotta, particolarmente in situazioni di stress e di pressioni. Una caratteristica dello sviluppo delle ulcere nella patologia diabetica, quindi, è la riduzione della soglia di sensibilità alla pressione, alla propriocezione ed al dolore. La neuropatia sensitiva è una patologia che consente ad un trauma di perdurare nel tempo tanto da determinare una lesione senza la percezione di alcun segnale premonitore. La diminuzione della soglia del dolore può assumere differenti livelli di gravità; alcuni pazienti hanno infatti piedi poco sensibili mentre altri perdono la sensibilità da poter sopportare un intervento chirurgico senza anestesia. La mancanza di stimoli dolorifici, che a prima vista può sembrare un

vantaggio, si rivela in realtà una sciagura perché il dolore è un sintomo che ci avverte che qualcosa ci sta danneggiando. Quando un nervo che va ad un muscolo subisce un danno, il muscolo stesso soffre reagendo con una involuzione: questa si esprime in termini di ipotrofia e atrofia. Quando un muscolo si retrae perché si atrofizza, il tendine di quel muscolo trascina indietro l'articolazione sulla quale è inserito. Tutto questo porta a una deformazione del piede e ad una modificazione dell'appoggio del piede che a sua volta determina un ipercarico in alcune aree e un carico minore in altre. L'organismo nel tentativo di difendersi da questo eccesso di carico irrobustisce il foglietto più superficiale della pelle, lo strato corneo, nelle in cui si sviluppa una maggiore pressione: è questo il quadro tipico delle callosità della pianta del piede, definita con il termine di "ipercheratosi". L'ipercheratosi è una difesa labile nel tempo : se non si provvede a ridurre l'iperpressione in quel punto, a lungo andare si formerà un ematoma da schiacciamento e, perdurando l'ipercarico inevitabilmente si produrrà un'ulcera.

Anche la neuropatia autonoma è frequentemente presente e la sua conseguenza più immediata è la secchezza (anidrosi) del piede dovuta al malfunzionamento delle fibre nervose che regolano l'attività delle ghiandole secretorie della cute. La secchezza può provocare fessurazioni della cute soprattutto al tallone, che sono una facile porta d'ingresso per i germi. La persistenza dell'ipercarico ostacola la riparazione tessutale attraverso il trauma meccanico continuo che si esercita sul tessuto di granulazione e sui cheratinociti e potrebbe giocare un ruolo molto importante nello sviluppo dell'infezione poiché la crescita batterica è aumentata nei tessuti con un aumento delle forze compressive a causa di una ridotta funzione dei macrofagi e neutrofili.

Anche l'ischemia è nemica del processo di guarigione. I fattori di crescita non possono influenzare un processo che richiede ossigeno se si è in assenza di quest'ultimo; la misurazione della tensione transcutanea di ossigeno (TcPO₂) è

il metodo standard per valutare se è presente una giusta perfusione tissutale. L'ossigeno molecolare è fondamentale per la formazione del collagene. Inoltre in condizioni di relativa assenza di ossigeno la capacità dei leucociti di uccidere i batteri è severamente compromessa. Come abbiamo già accennato l'ipossia prolungata è dannosa poiché in parte esacerba gli iniziali eventi fisiologici e determina la ri-perfusione delle ferite e la formazione dei radicali dell'ossigeno.

Un'elevata carica batterica sembra giocare un ruolo importante nell'alterare il processo di guarigione delle lesioni. I batteri sono in grado di ridurre delle proteasi che possono degradare i fattori di crescita (14).

La carica batterica deve essere mantenuta intorno ai livelli di 10^5 per grammo di tessuto, che rappresenta la semplice colonizzazione batterica. È molto importante individuare se una lesione è infetta, contaminata o colonizzata da agenti patogeni perché da questa valutazione dipendono le scelte terapeutiche locali e/o sistemiche che si dovranno intraprendere (Fig. 3.4).

Contaminazione: Presenza di microrganismi sulla superficie di un'ulcera senza moltiplicazione.

Colonizzazione: Presenza di microrganismi sulla superficie di un'ulcera che si moltiplicano senza indurre reazione da parte dell'ospite.

Colonizzazione critica: Notevole sviluppo di flora batterica con adesione ai tessuti e lieve reazione tissutale infiammatoria (infezione superficiale).

Infezione: Presenza di microrganismi che si moltiplicano, invadono i tessuti profondi ed inducono una risposta infiammatoria tissutale con successivo danno.

L'infezione è sempre accompagnata dai segni clinici tumor (gonfiore), rubror (arrossamento), dolor (dolore), calor (ipertermia della parte) e "functio lesa" (mancata progressione del processo cicatriziale).

L'individuazione dei microrganismi responsabili dell'infezione mediante esame culturale e la valutazione in vitro degli antibiotici sensibili o resistenti ai batteri isolati rappresenta un aspetto fondamentale per un corretto trattamento farmacologico. Il prelievo di materiale da sottoporre a cultura microbiologica può essere effettuato con tre differenti modalità: tampone, prelievo dell'essudato con siringhe e biopsia tissutale.

Con l'esame culturale viene individuato il microrganismo/i responsabile/i dell'infezione. Questo viene quindi testato nel terreno di coltura con una serie di antibiotici in modo da individuare quello o quelli a cui il batterio è più sensibile. Il resoconto di questo studio viene riportato nell'antibiogramma dove vengono elencati gli antibiotici testati, la relativa efficacia (sensibili o resistenti) e la concentrazione minima inibente.



Bibliografia: Thompson e Smith 1994, Dow et al. 1999, Sibbald et al. 2000

Fig. 3.4

4 GESTIONE TERAPEUTICA DELLE SOLUZIONI DI CONTINUO

*Il concetto di medicazione si è evoluto negli ultimi decenni, passando dalla **medicazione tradizionale alla medicazione avanzata**, ovvero dalla protezione meccanica della ferita a vero coadiuvante della cicatrizzazione.*

In passato, i medicinali tradizionali miravano semplicemente alla protezione meccanica e asettica della ferita, mentre le medicazioni di nuova generazione o “avanzate”, sono dei veri e propri “coadiuvanti della cicatrizzazione” con caratteristiche di biocompatibilità e garanti del mantenimento di un ambiente idoneo alla riparazione tissutale.

*Per **medicazione avanzata** si intende, dunque, un materiale di copertura che abbia caratteristiche di biocompatibilità e favorisca la cicatrizzazione mediante interazione con la lesione.*

In medicina umana, l'utilizzo delle nuove biotecnologie per il trattamento delle ferite croniche e complicate, sta assumendo un ruolo primario nelle strutture cliniche e ospedaliere specializzate. Questi nuovi trattamenti, sono caratterizzati da un minore ricorso ai ricambi della medicazione, consentono una riduzione del dolore, anche se richiedono comunque il protrarsi dei trattamenti antibiotici, fino alla risoluzione completa della lesione.

In questo paragrafo verranno presentati i concetti di Wound Bed Preparation, Wound Dressing, Wound cleansing, Wound debridement e di Dressing occlusivo e semi occlusivo.

4.1 Wound Bed Preparation

Nella strategia per la gestione terapeutica delle lesioni di continuo, il concetto di “Wound Bed Preparation” sta guadagnando accettazione generalizzata come modo globale di pensare alla lesione cronica, basandosi non solo sull’aspetto clinico ma anche sulle possibili problematiche patologiche che devono di volta in volta essere affrontate (15). Quest’approccio è nato dalla realizzazione che anche i vantaggi dovuti a mezzi terapeutici avanzati possono non essere efficienti se non si adottano le misure che promuovono il processo endogeno di cicatrizzazione(16).

Il concetto di “TIME” è stato proposto da un Panel Internazionale (17) per comprendere gli aspetti principali della “Wound Bed Preparation”. “TIME” è l’acronimo per i seguenti concetti:

- T= **Tissue management** (inadequate or non viable or deficient tissue within the wound bed)
- I= **Inflammation and Infection** control (the presence of infection and/or inflammation)
- M= **Moisturebalance** (excessive moisture control)
- E = **Epidermal** (edge) **advancement** (non-advancing epidermis or undermined)

In sostanza l’acronimo indica gli aspetti che devono essere presi in considerazione per trasformare una lesione cronica non cicatrizzante in una in via di guarigione (17). Ogni concetto di “TIME” deve essere specificamente valutato e monitorato per poter poi identificare gli interventi adeguati da adottare per ottenere la guarigione delle lesioni. Oltre a permettere di adottare uno standard ottimale di trattamento, il metodo “TIME” consente anche di offrire al paziente parametri oggettivi di valutazione del decorso delle proprie lesioni (18).

Tissue management: esprime il concetto che i tessuti non vitali devono essere al più presto rimossi (**debridement o sbrigliamento**) per evitare che diventino focolaio per infezioni oltre che essere di impedimento per il corretto svolgimento del processo cicatriziale (19,16). Il debridement è assolutamente indispensabile per poter ottenere la guarigione di qualunque lesione e rientra tra i fattori di **“Standard care procedures/regimens”** (fino a che non si attua la completa rimozione dei tessuti necrotici -sbrigliamento o debridement-, le medicazioni terapeutiche -ad eccezione di quelle che devono indurre lo sbrigliamento enzimatico- non devono essere applicate) anche se, sorprendentemente, non esistono studi clinici che dimostrino che il debridement della superficie delle lesioni croniche accelera effettivamente il processo cicatriziale rispetto a lesioni in cui il debridement non è stato praticato (20). Di fatto però si dà per scontato che il debridement debba essere sempre fatto anche per impedire che il tessuto diventi terreno di coltura per i batteri (17). I metodi di debridement sono vari ma, mentre lo sbrigliamento chirurgico viene riconosciuto il più rapido ed efficace, pur necessitando di elevata esperienza da parte di personale specialistico (chirurgo) (19, 20) e pur essendo sconsigliato in particolari e specifiche situazioni (21), il debridement non-meccanico può essere praticato con diversi prodotti esistenti (19) nessuno dei quali ha però dimostrato proprietà superiori agli altri (19, 20). Tipologia ed efficacia degli Agenti topici per il debridement verranno analizzati nel capitolo del Wound Dressing alla voce “gestione dei tessuti non vitali”.

Inflammation and Infection: Esprime il concetto che lo stato infiammatorio della lesione dovuto a complicazioni infettive (infezione) deve essere tenuto sotto controllo e risolto perché altrimenti il processo di guarigione è completamente compromesso (19)

Moisture balance: esprime il concetto che la superficie della lesione deve essere sempre mantenuta sufficientemente idratata allo scopo di evitare l'eccessivo disseccamento (formazione dell'escara) utilizzando adeguati dressing “moisturising” mentre l'eccessiva perdita di liquidi dalla superficie lesionata deve

essere tenuta sotto controllo utilizzando dressing e medicazioni adatti ad assorbirne l'eccesso, causato dalla trasudazione (da stasi) o essudazione (infiammatoria) (19). Il concetto di ambiente adeguatamente umido della superficie delle lesioni ha portato allo sviluppo del concetto di "**dressing occlusivo**" inteso come capacità della medicazione di impedire la traspirazione dalla superficie della ferita verso l'esterno. La capacità di traspirazione dei dressings esistenti viene misurata attraverso il "Moisture Vapor Transmission Rate" o MVTR che, per impedire che la superficie di una lesione si disidrati, deve essere inferiore a 35g di acqua per cm² per ora (19, 22, 23). Il concetto verrà ulteriormente approfondito al capitolo del Wound dressing.

Epidermal (edge) advancement: esprime il concetto che l'avanzamento dei margini per riepitelizzazione della lesione sono la prova clinica del buon andamento del processo cicatriziale e la sua misurazione mediante riduzione dei diametri o dell'area offrono un indice di previsione per il decorso della lesione. Il concetto di Epidermal (edge) advancement viene di fatto quantificato con l'utilizzazione di metodi di misurazione di contrazione dell'area cicatriziale. La letteratura al riguardo riferisce che il miglior metodo per valutare un indice di cicatrizzazione e poterlo poi confrontare con altri studi e/o altri pazienti è rappresentato dalla equazione di Gilman, in quanto consente di eliminare tutte le distorsioni create dalle differenze di ampiezza e di geometria delle lesioni (24,25,26,27). Una esposizione più approfondita dei metodi di calcolo della velocità di cicatrizzazione è esposta nel capitolo materiali e metodi della parte sperimentale

Di seguito si riportano le tabelle estratte da Little et al. (2009) che riassumono i metodi di misurazione di area e volume delle lesioni.

Method	Advantages	Disadvantages
Ruler based	<ul style="list-style-type: none"> • Highly correlated to more accurate methods • Fast, easy to learn, inexpensive • Disposable 	<ul style="list-style-type: none"> • High standard deviation of measurements • Measurements must be made under the same conditions • Makes contact with wound • Underestimates area and volume
Transparency tracings	<ul style="list-style-type: none"> • Fast, easy to learn, inexpensive • Tracing in sequence is easy to compare • Graphic record 	<ul style="list-style-type: none"> • Counting methods are time consuming • Following the body curvatures accurately is difficult • Makes contact with wound • Defining the wound edges precisely is difficult
Photography	<ul style="list-style-type: none"> • Visual record • Relatively inexpensive • No contact with wound 	<ul style="list-style-type: none"> • Poor repeatability • No instant results • Inaccurate results when wound surface is curved or not fully visible to camera

Table 2. Summary of methods for volume measurement

Method	Advantages	Disadvantages
Ruler based	<ul style="list-style-type: none">• Fast• Inexpensive• Easy to learn	<ul style="list-style-type: none">• Invasive• Inaccurate
Casts	<ul style="list-style-type: none">• Moulds provide records• Inexpensive• Easy to learn• Does not stick to wound or equipment	<ul style="list-style-type: none">• Produces some errors• Invasive
Saline	<ul style="list-style-type: none">• Inexpensive	<ul style="list-style-type: none">• Messy• Inaccurate• Wound absorbs saline• Invasive
Stereophotogrammetry	<ul style="list-style-type: none">• Very accurate• Non-invasive• Photographic record	<ul style="list-style-type: none">• Time-consuming• Expensive• Trained operator required• Limited field of view
Structured light	<ul style="list-style-type: none">• Accurate• Non-invasive• Photographic record• Fast	<ul style="list-style-type: none">• Limited field of view• Some training required• Expensive (but less so than stereophotogrammetry)

Di seguito si riporta la tabella estratta da Schultz et al., 2005 (28) che sintetizza il concetto del “Wound Bed Preparation” secondo l’acronimo “TIME”

Clinical Observations	Proposed Pathophysiology	WBP Clinical Actions	Effect of WBP Actions	Clinical Outcomes
Tissue: nonviable or deficient	Defective matrix and cell debris impair healing	Debridement (episodic or continuous) Autolytic, sharp surgical, enzymatic-mechanical or biological, biological agents	Restoration of wound base and functional ECM proteins	Viable wound base
Infection or inflammation	High bacterial counts or prolonged inflammation↑ inflammatory cytokines↑ protease activity↓ growth factor activity	Remove infected foci-topical/systemic antimicrobials antiinflammatories protease inhibition	Low bacterial counts or controlled inflammation:↓ inflammatory cytokines↓ protease activity↑ growth factor activity	Bacterial balance and reduced inflammation
Moisture imbalance	Desiccation slows epithelial cell migration. Excessive fluid causes maceration of wound margin	Apply moisture-balancing dressings. Compression, negative pressure, or other methods of removing fluid	Restored epithelial cell migration, desiccation avoided edema, excessive fluid controlled, maceration avoided	Moisture balance
Edge of wound: nonadvancing or undermined	Nonmigrating keratinocytes. Nonresponsive wound cells and abnormalities in ECM or abnormal protease activity	Reassess cause or consider corrective therapies-debridement, skin grafts, biological agents, adjunctive therapies	Migrating keratinocytes and responsive wound cells- Restoration of appropriate protease profile	Advancing edge of wound

I concetti compresi nell'acronimo **TIME** per poter essere comparati devono essere in qualche modo classificati e quantificati. Allo scopo alcuni autori hanno messo a punto sistemi di quantificazione dei parametri identificati come indicativi dell'evoluzione del processo cicatriziale che possono essere utili per il rilevamento oggettivo dei dati nel corso di studi clinici. Falanga et al. nel 2006 (29) propone il **“Wound Bed Score”** (WBS) che consiste nell'attribuire un punteggio da 0 (il peggiore) a 2 (il migliore) selezionando 8 parametri da valutare. I valori attribuiti a ciascun parametro devono essere addizionati così da avere punteggi di 0 per le peggiori condizioni e un massimo di 16 per le condizioni ottimali, valori che vengono aggiornati ad ogni valutazione clinica del decorso.

Di seguito si riporta la tabella dei parametri utilizzati per il WBS estratta da Falanga et al. 2006

New Wound Bed Score (WBS) and Its Individual Features ^a			
Wound bed score characteristics	0	1	2
Healing edges	None	25–75%	> 75%
Black eschar	> 25% of wound surface area	0–25%	None
Greatest wound Depth/granulation Tissue	Severely depressed or raised when compared to peri-wound skin	Moderate	Flushed or almost even
Exudate amount	Severe	Moderate	None/mild
Edema	Severe	Moderate	None/mild
Peri-wound Dermatitis	Severe	Moderate	None or minimal
Peri-wound Callus/fibrosis	Severe	Moderate	None or minimal
Pink wound bed	None	50–75%	> 75%

^aThe total WBS adds each individual score for each characteristic to give a total score. The maximum possible score (best score) is 16. The minimum possible score (worst score) is 0.

Hellegren L and Vincent J (1986) per primi hanno proposto una classificazione basata sul colore del letto della ferita (sia per le ferite acute che per quelle croniche) chiamata **“The three color classification”** utilizzando le colorazioni “giallo” per la presenza di fibrina e tessuti non vitali adesi, black in presenza di escara e red per il tessuto di granulazione sano e vitale, riconoscendo una correlazione tra la “colorazione” e la “vitalità” o “salubrità” della lesione. Il metodo è stato

ampiamente accettato e ancora sostanzialmente utilizzato per identificare lo stato della lesione.

Sul principio di fornire una valutazione oggettiva del colore della lesione mediante sistemi computerizzati che utilizzano il “Three color Method”, sono stati validati molti altri sistemi in grado di utilizzare la colorazione della lesione come parametro indicativo dello stato di “salute” della lesione e come indicatore del decorso del processo cicatriziale (30, 31, 32,93). Shai et al. (2007) (34) hanno elaborato un altro metodo sempre basato sul colore del letto delle ferite che dovrebbe servire da indicatore per la valutazione della progressione del processo cicatriziale chiamato **Scaled Healing Assessment Index Algorithm**. Il metodo prevede la classificazione da 1 a 10 in cui i valori crescono al passaggio dalla colorazione giallastra e sporca della superficie fino al colore rosso ottimale del tessuto di granulazione su tutta la superficie della lesione, perché il “Three Color Method “ risultava riduttivo per la classificazione di quelle ferite che presentano colorazioni intermedie come il grigio, il verde o il marrone, spesso sinonimo di infezioni specifiche (*Pseudomonas aeruginosa* per la prima, *Staphylococcus aureus* per la seconda). Il metodo si avvale di un software appositamente creato che comprende tutte le variazioni di colore che le ferite possono presentare così da poter classificare le lesioni oggettivamente, senza le variazioni individuali legate alla valutazione soggettiva del clinico che valuta lo stato delle lesioni. Oggi esistono sul mercato diverse offerte più o meno costose di software creati per offrire metodi oggettivi di valutazione dello stato di salute del Wound Bed. Il Three Color Method resta comunque adatto a valutare lo stato delle lesioni anche senza avvalersi di sistemi computerizzati o digitalizzati.

4.2 Il “wound dressing”

Per **Wound Dressing** (WD), riferito al trattamento di qualsiasi lesione esterna, acuta o cronica, si intendono quelle procedure e trattamenti che hanno lo scopo di promuovere il “wound healing” (cicatizzazione), prevenire ulteriori

danneggiamenti della superficie della lesione, minimizzare la formazione di edema, proteggere dalla contaminazione/infezione la superficie lesa, assorbire l'essudato, stabilire un'adeguata tensione parziale di ossigeno, mantenere un ambiente umido sulla superficie (fondamentale per lo svolgimento dei processi fisiologici del processo cicatriziale come è stato esplicitato nel concetto del "TIME") e minimizzare il movimento specie per le ferite localizzate alle parti mobili del corpo (35, 19, 22, 36, 37). Un "dressing" e più specificatamente un "**Primary Dressing**" è destinato ad essere applicato direttamente a contatto con la superficie lesa e può avere un gran numero di intenti in funzione della gravità e della posizione della lesione, sebbene tutto è sostanzialmente focalizzato alla promozione del recupero anatomico e funzionale della lesione e alla prevenzione di ulteriori danni. Deve essere distinto dal "**Secondary dressing**" che viene applicato in seguito e che, generalmente, serve a tenere in situ il dressing primario (spesso coincide con il bendaggio che può essere più o meno occlusivo, elasto-compressivo, impermeabile, ecc.) (19, 22, 38, 39). I numerosi prodotti per il wound dressing esistenti sul mercato possono essere classificati o in base alla loro funzione sulla lesione o in funzione dell'effetto che esercitano sulla lesione (40).

Per oltre 20 anni i prodotti per il "**Wound Dressing**" sono stati classificati ed identificati in base alla presenza del principale componente, pur avendo subito aggiunte e modifiche di composizione fino al punto di generare una pletora di prodotti spesso accomunati solo dalla condivisione di un ingrediente. Ad esempio dalla messa in commercio del primo dressing a base di idrocolloide nel 1970, agli inizi degli anni 90 erano reperibili sul mercato 44 tipi di dressing a base di idrocolloide con funzioni differenziate (vedi tabella estratta da van Rijswijk L., 2006) (41).

Questa proliferazione e diversificazione dei prodotti ha portato a considerare che sarebbe più opportuno classificare ed identificare un prodotto per il wound dressing per la funzione che svolge sulla lesione (classificazione in base alla funzione come indicato da Jan Rice, 2000 (40), piuttosto che per la sua composizione (40,42), in

modo da facilitarne la scelta da parte degli operatori: **dressing philosophy** (Ricci et al. 2006 (42) e Stojadinovic A., et al., 2008 (15) vedi tabelle seguenti).

Le "Guidelines for the treatment of the pressure ulcers" di Whitney et al. Del 2006 (43) rivendicano esattamente lo scopo di indirizzare il clinico nella utilizzazione dei diversi prodotti in base alle evidenze cliniche esibite dagli studi analizzati anche se molti autori concordano che non ci sono sufficienti studi "evidenced based" che permettano di raccomandare un dressing specifico rispetto ad altri (44, 22, 45, 38, 39) e la scelta deve essere di volta in volta fatta in base a valutazione di costi benefici/preferenze/facility locali (46, 43, 47, 48, 49, 50, 44, 45) detta appunto **dressing phylosophy**.

La " **dressing philosophy**" comporta, pertanto, la scelta del o dei dressing in funzione della valutazione clinica della lesione e dell'effetto primario che si vuole ottenere (42).

Nel capitolo del **Wound Dressing** si comprende il **Wound Cleansing** che precede sempre il trattamento vero e proprio e che tratta gli **Antisettici/Antimicrobici** i quali, a seguito della multi composizione dei diversi prodotti disponibili sul mercato, possono essere collocati sia tra i prodotti per il **Wound Cleansing** che tra quelli per il **Wound Dressing** vero e proprio (44, 36, 51, 45, 52, 42). Il **Wound cleansing** riferito alla rimozione dei tessuti non vitali per la detersione della superficie della lesione diventa **Wound Debridment**.

Di seguito si riportano dati e tabelle di classificazione dei diversi dressing esistenti sul mercato (in base alla composizione e funzione sulle lesioni) suggerite dalla letteratura più recente al riguardo.

Classificazione dei prodotti suggerita da: Jan Rice, 2000 (40)

Functionality classification
• Wound protection products
• Wound hydration products
• Moisture retention products
• Exudate management products
• Wound debridement product

Pharmacological classification
• Polyurethane films
• Polyurethane foams
• Hydrocolloids
• Hydrogels
• Calcium alginates
• Hydropolymer gels
• Hydrofibres

Coniugazione delle due classificazioni suggerita da: Jan Rice, 2000 (40).

Wound protection:	Films, Foams, Hydrocolloids, Hydropolymer gels
Wound hydration:	Hydrogels,
Moisture retention:	Hydrocolloids, Hydropolymer gels, Films, Foams
Exudate management:	Foams, Hydrocolloids, Calcium alginates, • Hydropolymer gels, Hydrofibres
Wound debridement:	Hydrocolloids, Hydrogels

Gruppo di prodotti per il Wound dressing second Morgan D. in World Wide Wounds September 2000

- traditional dressings (gauze, cotton wool, lint, gamgee etc.);
- low-adherent dressings;
- vapour permeable films/membranes;
- hydrogels;
- hydrocolloids ;
- polysaccharide dressings;
- alginates;
- foams;
- de-odorisers;
- paste bandages;
- tulle, plain and medicated;
- desloughing agents;
- anti-microbials:

[David](#)

[Morgan,](#)

Director of Pharmaceutical Public Health, North Wales Health Authority. Published in World Wide Wounds: September 2000

DaFonder M.A. et al. 2008 (36): Elenco delle categorie di dressing.

Summary of basic wound dressings

Product	Advantages	Disadvantages	Indications	Comment
Gauzes	Inexpensive Accessible	Drying Poor barrier	Flushing deep wounds	Change every 12-24 hours
Films	Moisture-retentive Transparent Semioclusive Protects wound from contamination	No absorption Fluid trapping Skin stripping	Wounds with minimal exudate Secondary dressing	Can leave in place up to 7 days or until fluid leaks
Hydrogels	Moisture-retentive Nontraumatic removal Pain relief	May overhydrate	Dry wounds Painful wounds	Change every 1-3 days
Hydrocolloids	Long wear-time Absorbent Occlusive Protects wound from contamination	Opaque Fluid trapping Skin stripping Malodorous discharge	Wounds with light to moderate exudate	Can leave in place up to 7 days or until fluid leaks
Alginates and hydrofibers	Highly absorbent Hemostatic	Fibrous debris Lateral wicking (alginates only)	Wounds with moderate to heavy exudate Mild hemostasis	Can leave in place until soaked with exudate
Foams	Absorbent Thermal insulation Occlusive	Opaque Malodorous discharge	Wounds with light to moderate exudate	Change every 3 days

Segue da Fonder M.A. et al. 2008 (36): Tabelle dei diversi wound dressing commercialmente disponibili e relativi costi per settimana e commento per l'utilizzazione.

Barrier products

Product	Company	Cost/wk*	Comment
Vaseline petroleum jelly	Kendall	\$0.60	Protects periwound ¹⁶² Can interfere with dressing adherence ¹³
Zinc oxide paste	Generic	\$4.37	Protects periwound ¹⁶² Antiinflammatory, may improve healing ¹⁶⁰⁻¹⁶² Can interfere with dressing adherence ¹³
Calmoseptine ointment	Carrington	\$6.34	Protects periwound Helps to dry out macerated tissue Contains calamine, zinc oxide, menthol, lanolin
Cavilon No Sting Barrier Film	3M	\$11.95	Helps relieve discomfort, itching Protects periwound Single-use wand Easier removal than zinc oxide ¹⁹⁶
All Kare Barrier Wipes	ConvaTec	\$2.49	Protects periwound Single-use wipes

*Assumes a daily re-application of 0.25 oz. or daily use of single-use products. This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgepark Surgical 2005 ordering catalog¹⁹⁷ or at www.drugstore.com.¹⁹⁸

Gauzes

Product	Company	Cost/wk*	Comment
Curity gauze sponge	Kendall	\$1.02	100% cotton sterile gauze
Curity packing strip	Kendall	\$3.08	½" width 100% cotton gauze ribbon
Vaseline gauze	Kendall	\$5.95	Gauze impregnated with petrolatum Less adherent than plain gauze
Xeroform	Kendall	\$25.90	Gauze impregnated with 3% bismuth tribromophenate (xeroform, an antiseptic and deodorizer) in petrolatum Less adherent than plain gauze
Mesalt	Mölnlycke	\$20.25	Hypertonic sodium chloride-impregnated gauze Highly absorbent Discourages bacterial growth
Iodoform impregnated packing strips	Derma Sciences/ Dumex Medical	\$2.73	Inhibits overexuberant granulation tissue formation ½" width iodoform (antiseptic) impregnated gauze ribbon

*Approximate cost per week to treat a 2 in × 2 in wound or 2-in deep sinus wound (for ribbon dressing) with daily dressing changes. This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgepark Surgical 2005 ordering catalog.¹⁹⁷

Segue da Fonder M.A. et al. 2008 (36): Tabelle dei diversi wound dressing commercialmente disponibili e relativi costi per settimana e commento per l'utilizzazione.

Films

Product	Company	Cost/wk*	Comment
Bioclusive	Johnson & Johnson	\$6.51	Classic film dressing
Blisterfilm	Kendall	\$6.10	Adhesive-free wound contact area
OpSite Flexigrid	Smith & Nephew	\$6.40	Printed with wound measurement grid to track healing
Tegaderm HP	3M	\$7.98	Extra-strength adhesive for wounds with moderate moisture

*Approximate cost per week to treat a 2 in × 2 in wound with dressing changes every 3 days. This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgepark Surgical 2005 ordering catalog.¹⁹⁷

Hydrogels and related products

Product	Company	Cost/wk*	Comment
Restore hydrogel	Hollister	\$15.05	Amorphous gel
Carrasyn hydrogel	Carrington	\$15.40	Amorphous gel
SAF-Gel	ConvaTec	\$16.43	Contains aloe vera gel extract
Curagel	Kendall	\$12.90	Contains alginate for increased absorption
XCell cellulose dressing	Xylos	\$36.43	Sheet hydrogel Superior pain control Sheet of biosynthesized cellulose from <i>Acetobacter xylinum</i> bacteria Can absorb or donate moisture depending on wound microenvironment ¹⁹⁹

*Approximate cost per week to treat a 2 in × 2 in wound with 0.25 oz. amorphous gel application daily or sheet dressing application every 3 days (longer average wear-time). This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgepark Surgical 2005 ordering catalog.¹⁹⁷

Hydrocolloids

Product	Company	Cost/wk*	Comment
Tegasorb	3M	\$13.06	Becomes transparent with use ¹¹⁰ Film backing
DuoDERM CGF	ConvaTec	\$17.00	Prevents lateral invasion of microorganisms from the dressing edge ⁶¹ Foam backing
Comfeel Plus	Coloplast	\$19.16	Contains alginate for increased absorption Film backing

*Approximate cost per week to treat a 2 in × 2 in wound with dressing changes every 4 days. This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgepark Surgical 2005 ordering catalog.¹⁹⁷

Alginates and related products

Product	Company	Cost/wk*	Comment
Kaltostat	ConvaTec	\$14.61	High guluronic acid content
Sorbsan	Bertek	\$12.15	High mannuronic acid content Tendency for lateral wicking ¹¹⁸
Tegagen	3M	\$9.71	Available in high integrity (HI) and high gelling (HG) formulations
AlgiSite	Smith & Nephew	\$11.12	High mannuronic acid content
Aquacel Hydrofiber	ConvaTec	\$15.81	Hydrofiber dressing composed of sodium carboxymethylcellulose (CMC) fibers More absorptive than alginates ²⁰⁰ Vertically wicks to prevent periwound maceration ²⁰¹

*Approximate cost per week to treat a 2 in × 2 in wound with dressing changes every 3 days. This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgepark Surgical 2005 ordering catalog.¹⁹⁷

Segue da Fonder M.A. et al. 2008 (36): Tabelle dei diversi wound dressing commercialmente disponibili e relativi costi per settimana e commento per l'utilizzazione.

Foam dressings

Product	Company	Cost/wk*	Comment
3M Adhesive Foam	3M	\$14.64	Border of transparent adhesive film
Lyofam C	ConvaTec	\$24.17	Contains activated carbon for odor control
Allevyn hydrocellular dressing	Smith & Nephew	\$15.79	Trilaminar structure with nonadherent wound contact layer, absorbent central layer, and semipermeable film outer layer
Allevyn cavity dressing	Smith & Nephew	\$55.26	Cavity dressing Absorbent foam chips covered with a nonadherent wound contact layer

*Approximate cost per week to treat a 2 in × 2 in surface wound with a sheet foam or 2-in diameter cavity wound with a cavity dressing, with dressing changes every 3 days. This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgemark Surgical 2005 ordering catalog.¹⁹⁷

Antimicrobial dressings

Product	Company	Cost/wk*	Comment
Iodosorb gel (cadexomer iodine)	Healthpoint	\$28.76	Cadexomer iodine plus compression gives superior venous ulcer healing than moist gauze plus compression ^{202,203} May speed pressure ulcer healing ²⁰⁴
Silver sulfadiazine 1% cream	Generic	\$5.11	Contains silver ions and sulfonamide Cream may form pseudoeschar as it dehydrates; must be removed prior to reapplication Proinflammatory ²⁰⁵ Tendency to cause temporary local discoloration ^{150,151} Avoid in sulfur-sensitive individuals ¹³⁷
Aquacel Ag Hydrofiber	ConvaTec	\$32.39	Silver-impregnated hydrofiber dressing
Acticoat 7	Smith & Nephew	\$23.92	Coated with nanocrystalline silver Rapid release of silver ions ^{144,148}
Contreet Foam	Coloplast	\$15.86	Foam dressing Rapid release of silver ions ^{148,206}
Actisorb Silver 220	Johnson & Johnson	\$18.19	Contains activated carbon (odor fighting) and metallic silver Relatively low silver content Sequesters and inactivates microorganisms within the dressing ¹⁴⁸
Silverlon Wound Contact Dressing	Argentum	\$16.38	Silver-coated wound contact layer, absorbent pad, and film backing Limited activity against <i>S aureus</i> despite high silver content ¹⁴⁹
SilvaSorb	Medline	\$53.61	Silver-containing hydrogel
SilverCel	Johnson & Johnson	\$17.72	Pad composed of alginate, hydrofiber, and silver-coated nylon fibers

*Approximate cost per week to treat a 2 in × 2 in wound. This table is not meant to endorse a single product and should not be considered inclusive. Costs are based on prices listed in the Edgemark Surgical 2005 ordering catalog¹⁹⁷ or at www.drugstore.com.¹⁹⁸

Tipi di “wound dressing” e loro indicazioni	
	“Dressing” aderenti
Da Umido a secco	Fase infiammatoria, essudato ad alta viscosità
Da Secco a secco	Fase infiammatoria, essudato bassa viscosità
	“Dressing” non-aderenti
	semi-occlusivo
Calcio/calcio-sodio alginato	Transizione da fase infiammatorio a fase di riparazione
Polietilene glicole	Fase di riparazione precoce a intermedio, essudato sanguinante
	occlusivo
Film di poliuretano	Lesione di spessore parziale o copertura di idrogel
Idrocolloide	Letto con granulazione sano e essudato ridotta
Idrogel	Fase di riparazione
Idrofilico	Lesione profonda granulando con molto essudato/transudato
Schiuma (Spugna)	Lesione profonda con poco essudato
Biologico	Fase di riparazione

Major Dressing Categories	Key Performance Characteristics
Alginates (sheets and fillers)	Exudate absorption, obliterate dead space, and autolytic debridement
Foams (sheets and fillers)	Obliterate dead space, retain moisture, exudate absorption, and mechanical debridement
Gauzes (woven and nonwoven)	Obliterate dead space, retain moisture, absorb exudate, and mechanical debridement
Hydrocolloids (wafers and fillers)	Occlusion, moisture retention, obliterate dead space, and autolytic debridement
Hydrogels (sheets and fillers)	Retain moisture and autolytic debridement
Transparent films	Occlusion, retain moisture, and autolytic debridement
Wound fillers	Obliterate dead space, absorb exudate, retain moisture, and autolytic debridement
Wound pouches	Exudate control

Tipologia di dressing in funzione della quantità di essudato. Da Stojadinovic A., et al., 2008 (15).

	Exudate amount			
	None	Small	Moderate	Large
Films				
Hydrogel				
Hydrocolloid				
Alginate				
Foams				
Specially Absorbant				

*Hydrogels add moisture to the wound environment and are suitable when the exudate quantity is small.

*Hydrocolloids also maintain a moist wound environment in partial thickness wounds.

*As exudate amount increases, topical dressings capable of absorbing exudate become necessary.

*Foams and alginate dressings are a good choice for wounds with moderate to large amounts of exudate.

*Specially absorbent products may be required as the secondary or cover dressing over heavily exudative wounds.

Dressing philosophy. Da: Ricci E, Cavicchioli A, Romanelli M. 2006 (42)

<p>Traditional dressing</p>	<p>Antisepsis Hemostasis Drying the wound Covering the wound</p>
<p>Advanced dressing</p>	<p>Moist environment Thermal stability Isolation from foreign environment Control of exudates Removal of necrosis and nonviable tissue Low cost Infection prevention</p>

Dressings e linee guida per il loro utilizzo basato sulla valutazione clinica della lesione. Da: Ricci E, Cavicchioli A, Romanelli M. 2006 (42)

Wound	Dressing
<p>Colonized/infected</p>	<p>Antiseptics Local antibiotics Ionic adsorbents Hypertonic dressings</p>
<p>Necrotic</p>	<p>Lytic enzymes Hydrogel</p>
<p>Sloughy</p>	<p>Lytic enzymes Hydrogel Hydrocolloids Hypertonic dressings</p>
<p>Cleansed</p>	<p>Product encouraging granulation Polyurethane film and foam Hydrocolloids Adsorbents</p>

4.3 Wound cleansing

Per “Wound cleansing” o “lavaggio della ferita” si intende la procedura atta ad allontanare dal letto della lesione materiale estraneo, corpi estranei macro e microscopici, che possono compromettere la riparazione tissutale (43) e, generalmente rappresenta il primo atto della procedura di trattamento delle lesioni. Quando ad essere rimossi sono i tessuti necrotici e non vitali, il “wound cleansing” diventa “Debridement” o “Sbrigliamento” e segue regole e meccanismi procedurali completamente diversi (vedi capitolo dedicato). Il Wound Cleansing viene praticato sin dai primi momenti del danno e viene routinariamente ripetuto ad ogni cambio di dressing o medicazione, fino alla completa riparazione della lesione. Dovrebbe essere praticata con soluzioni “neutre”, non irritanti e non tossiche curando di limitare al massimo i danni chimici o meccanici che da questa procedura possono derivare (43). La letteratura dedicata al “wound cleansing” non è di elevata qualità e non comprende studi RCT o meta-analisi che ne chiariscano efficacia e qualità di procedura, ma resta convinzione diffusa che il wound cleansing sia indispensabile per il buon andamento del processo cicatriziale (43). Il wound cleansing può essere efficacemente praticato con semplice acqua di fonte (potabile e non inquinata) ma la soluzione salina sterile è fortemente raccomandata; l'utilizzazione di semplice acqua (sterilizzata, distillata, bollita, ecc) o di soluzione salina (0,9%) per la detersione della superficie delle lesioni, pur non avendo specifiche attività antisettiche, non solo non provocano infezione, ma possono facilitare la riduzione della carica microbica per rimozione e allontanamento meccanico di corpi estranei e della carica batterica (51).

Antisettici/Antimicrobici

Una delle azioni più importanti richieste ad un dispositivo per il wound dressing è l'effetto antisettico/antimicrobico volto a contenere e/o impedire la proliferazione di microrganismi patogeni o opportunisti (batteri, dermatofiti, lieviti) in forma libera (17, 53) o aggregati in biofilm (54) sul letto della ferita, per promuovere la formazione di un sano e vitale tessuto di granulazione per la progressione del processo cicatriziale, sia per impedire la diffusione dell'infezione ai tessuti circostanti (51,53), che per scongiurare la possibilità di invasione del torrente circolatorio, con localizzazione in altri distretti (infezioni sistemiche e /o setticemie). *I dispositivi antimicrobici, a differenza degli antibiotici, non hanno un'azione specifica su qualche attività metabolica dei microrganismi, ma agiscono indifferenziatamente su tutti i microrganismi distruggendoli o*

impedendone la moltiplicazione sui tessuti vivi; hanno quindi bersagli multipli ed ampio spettro di azione (51,41) e per lo più non inducono resistenza, come invece avviene per gli antibiotici (15, 53, 55). Il loro uso più tradizionale ed adeguato è quello di detergere e disinfettare la superficie cutanea integra e le superfici delle strutture sanitarie (per la preparazione del distretto chirurgico, per la disinfezione di aree cutanee da sottoporre a manovre invasive, per la disinfezione delle mani dei chirurghi, degli operatori sanitari, degli strumenti, ecc.) (51). Per questo motivo molto spesso contengono detergenti che li rendono particolarmente aggressivi per i tessuti vivi e tossici per le cellule vive (51, 53). Anche se destinati ad un uso propriamente esterno, tradizionalmente (e molto spesso impropriamente) gli antisettici antimicrobici vengono applicati direttamente sulle lesioni della cute (sia acute che croniche) con effetti controversi (51, 56, 57, 58) e ancora non completamente appianati (53). Di seguito si riporta l'elenco dei più comuni antisettici, il loro meccanismo di azione, il grado di tossicità e il loro effetto sui microrganismi e la tabella dei preparati a base di argento per i diversi impieghi nell'ottica della dressing philosophy (52).

Elenco dei più comuni antisettici utilizzati per il "Wound Care". Da: Sibbald G et al. 2006 (52)

Class and agent	Action	Effect in healing	Effect on bacteria	Comments
Alcohols Ethyl alcohol Isopropyl alc.	Dehydrates, denatures proteins and dissolves lipids	Cytotoxic May cause dryness and irritation on intact skin	Bactericidal and viricidal	Used as a disinfectant on intact skin. Stings and burns if used on open skin
Biguanides 0,02 – 0,05% Chlorhexidine	Acts by damaging the cell membranes	Relatively safe. Little effect on wound healing. Toxicity – small effect on tissue	Highly bactericidal against Gram + and - organisms	Highly effective as hand washing agent and for surgical scrub. Binds to <i>stratum corneum</i> and has residual effect
Halogen compounds Sodium hypochlorite (e.g. Hygeol, Eusol, Dakins)	Lyses cell walls	Acts as a chemical debrider and should be discontinued with healing tissue	Dakins solution and Eusol (buffered preparation) can select out Gram -- microorganisms	High pH causes irritation to the skin
1% iodine e.g. Betadine	Oxidizes cell constituents especially proteins at –SH groups; iodinate proteins and inactivates them	Povidone iodine: Cytotoxicity depends on dilution. Potential toxicity <i>in vivo</i> related to concentration and exposure	Prevents and controls bacterial growth in wounds. Resistance has not been reported. Broad spectrum of activity, although decreased in the presence of pus or exudates.	Toxicity is of concern with prolonged use or application over large areas. Potential for thyroid toxicity.
Organic acids Acetic acid (0,25 – 1%)	Lowers surface pH	Cytotoxicity <i>in vitro</i> ; <i>in vivo</i> is concentration dependent	Effective against <i>Pseudomonas</i> . May be useful for other Gram – rods and <i>Staphylococcus aureus</i>	Often burns and stings on application
Peroxides 3% Hydrogen peroxide	May induce cell death by oxidative damage	Can harm healthy granulation tissue and may form air emboli if packed in deep sinuses	Very little to absent antimicrobial activity	Acts more like a chemical debriding agent by dissolving blood clots and softening slough.

Tinctures Gentian violet	Very weak antiseptic	Carcinogenic and cytotoxic. May cause erosions, ulcers or areas of necrosis especially on mucous membranes	Kills Gram + organisms and some yeasts such as Candida, more effective at higher pH but can select out overgrowth of Gram – organisms.	High irritancy potential and occasional allergies
Mercurochrome	A very weak antiseptic with action inhibited in the presence of organic debris	Epidermal cell toxicity	Not enough data available	Contact allergen and irritant; systemic toxicity and rare death through topical application, possible aplastic anemia
Quaternary ammonium Cetrimide	Disrupts membranes, may inactivate some proteins	High toxicity to tissues	Gram + and --	Good detergent but very irritating to wounds

Silver preparations used in wound management Sibbald G et al. 2006 (52)

Silver salts				
Silver nitrate	0,5% solutions in burn wounds	Silver nitrate solution	Easy to use Host cytotoxicity	Staining Eschar formation may delay healing
Silver sulfadiazine	1% in cream for burns/wounds	Flamazine, Silvadene, SSD Cream	Low cytotoxicity in vivo	Cytotoxic in vitro Broad spectrum
Silver-calcium-sodium phosphates	Co-extruded in polymer matrix; for sUdPerficial wounds with limited exudate	Arglaes	Residual antimicrobial activity lasts from 24 hours to 4 days	Limited absorption of fluid
Silver-sodium carboxy-methylcellulose dressing	Hydrofiber dressing + 1,2% ionic silver (released via ion exchange)	Aquacel-AG	Provides fluid lock to prevent excess wound fluid from macerating surrounding skin	Low concentration of silver released Hydrofiber may trap bacteria
Silver coated foam	Highly exudating chronic wounds	Contreet Foam	Provides bacterial balance in a foam dressing with partial fluid trapping	Low concentration of silver released with high absorption
Silver combined with hydrocolloid	Chronic wounds with increased bacterial burden	Contreet-HC	Provides odor control under hydrocolloid dressing	Moderate fluid absorption Autolytic debridement Low concentration of silver released
Adsorbed silver				
Silver charcoal	Silver adsorbed onto charcoal for odor control	Actisorb	Silver kills organisms which are adsorbed onto the charcoal	No release of silver into the wound
Nanocrystalline silver				
Silver coating and absorptive core	Burns Chronic wounds	Acticoat Burn	Equivalent to silver nitrate in burns with less frequent dressing changes	Release of high concentration of ionized silver + absorptive of fluid
Silver coating – 3 layers with 2 absorptive cores	Leg ulcers and other chronic wounds for UdP to 7 days wear time	Acticoat 7	Sustained release of bactericidal conc. Of silver for 7 days	Useful for weekly compression therapy in venous ulcers
Silver coated calcium alginate	Moderately exudating chronic wounds	Acticoat absorbent	Provides absorption and hemostasis	Bio-absorbable controlling bacteria, fluid and hemorrhage

Come si evince dalle tabelle e dai più recenti riferimenti bibliografici sull'argomento (15,22,51,53), *l'uso routinario di antisettici aduso topico sulle lesioni in fase di granulazione non accompagnate dai segni clinici di infezione, a mero scopo profilattico (per evitare il rischio di infezione del wound bed), può comportare più danni di quanti ne voglia risolvere* (46, 43, 22, 51, 45, 52, 56, 57, 58), *potendo indurre a livello della superficie lesa effetti simili a quelli riscontrati nelle lesioni croniche non cicatrizzanti (inibizione della proliferazione di fibroblasti e cheratinociti)* (36, 58, 59) anche se consentono di ridurre l'utilizzo di antibiotici locali responsabili della antibiotico resistenza (15, 53, 55). Il loro utilizzo è, dunque, pienamente giustificato solo in caso di infezione conclamata e clinicamente accertata (43,51), mentre deve essere inderogabilmente evitato in presenza di tessuto di granulazione sano e non infetto (46, 58) e in tutti i casi in cui il debridement o sbrigliamento della superficie è stato fatto correttamente e completamente (43, 58). Gli antisettici troppo aggressivi (vedi tabella Sibbald et al. 2006) (52), comprese le composizioni contenenti Iodio non diluito (PVP-I) (superiori all'1%) o clorexidina in concentrazioni superiori allo 0,05% sono oggi completamente sconsigliate dalle linee guida europee, internazionali (46,43,47) e nazionali (48, 49, 50), ma nonostante questo, e nonostante le evidenze dell'inibizione della proliferazione dei fibroblasti e dei cheratinociti riferiti dalla letteratura (46, 43, 22, 51), l'uso di antisettici/antimicrobici a scopo profilattico, non adeguatamente diluiti, su lesioni granuleggianti e non infette, continua ad essere drammaticamente diffuso, pur non esistendo studi RCT che ne dimostrino la loro utilità (45). Per contro, se utilizzati nelle concentrazioni giuste (PVP-I all'1%, clorexidina 0.05% e PHMB tra lo 0.01 e lo 0.04% ma non su tessuto osseo, cartilagineo e cornea per i quali è particolarmente tossico) e nelle formulazioni più moderne (Iodio-cadexomero e composti a base di argento nano cristallino e/o contenenti anche alginato/carbossimetilcellulosa-vedi anche tabella Fonder et al. 2008), possono anche facilitare il processo cicatriziale, grazie al loro effetto di riduzione della carica microbica superficiale che, pur non dando infezione, può essere di ostacolo alla riepitelizzazione (15, 36, 51, 53, 55, 60, 61,62,63).

4.4 Wound Debridement o Sbrigliamento (Gestione dei tessuti non vitali)

Nelle lesioni di continuo la presenza di tessuti necrotici, non vitali sono la diretta conseguenza del danno ischemico subito dai tessuti. Sebbene non esistano studi che dimostrino che lo sbrigliamento delle lesioni comporti vantaggio rispetto al lasciare in situ i tessuti necrotizzati (15, 19, 20) e che, almeno in alcuni casi, lo sbrigliamento non è consigliato, è ben noto che la presenza

di tessuti necrotici può compromettere gravemente l'accettabilità delle lesioni da parte del paziente e degli operatori a causa del cattivo e ripugnante odore che questi emanano (in funzione anche della estensione e profondità dei tessuti necrotizzati) e che, se non adeguatamente e tempestivamente rimossi, possono rappresentare un terreno di coltura per germi patogeni con conseguente rischio di infezione e riassorbimento di prodotti tossici, oltre che ostacolare la progressione del processo cicatriziale (19, 43, 64, 36,20, 40, 42, 58, 65, 66,67). I metodi per ottenere lo sbrigliamento delle lesioni possono essere suddivisi in **Meccanici e Non-Meccanici** (43, 20, 68) e possono essere utilizzati in combinazione o sequenzialmente a seconda delle necessità e specificità delle situazioni (15, 64, 36, 64).

Metodi Meccanici

Debridement chirurgico

Lo sbrigliamento dei tessuti necrotici mediante tagliente chirurgico (lame di bisturi o forbici) rappresenta il metodo più veloce ed efficace di rimuovere il tessuto devitalizzato e necrotico (15, 19, 22, 20) anche se non sempre lo sbrigliamento chirurgico può essere completato perfettamente, residuando lembi non vitali da rimuovere con altre metodiche (19). In pratica, l'azione del bisturi, riducendo la carica batterica e rimuovendo "la carica cellulare" non vitale, determina anche un effetto antimicrobico.

Lo sbrigliamento chirurgico viene utilizzato quando:

- la necrosi è particolarmente estesa
- il grado di sottominazione e di tunnelizzazione non può essere determinato dall'esterno
- è presente un'infezione diffusa
- devono essere rimossi tessuto osseo e infetto e/o il paziente presenta sepsi

Nonostante questa metodica presenti numerosi vantaggi, il metodo può comportare notevole dolore, sanguinamento (anche se questo permette il rilascio di fattori di crescita dalle piastrine), una batteriemia transitoria e il possibile danno di strutture tendinee e nervose (43, 64, 22, 69). La detersione chirurgica non può essere adottata in tutti i pazienti e in tutte le situazioni. Per questi motivi si tratta di una metodica che deve essere attuata da un chirurgo esperto, spesso previa sedazione del paziente (43, 21, 68, 69).

Escare di piccole dimensioni possono essere rimosse da personale sanitario esperto mediante asportazione di un tassello centrale che permetta poi la prosecuzione del debridement con metodo autolitico o enzimatico. La rimozione di necrosi molle deve essere effettuata da personale sanitario esperto mediante pinza e/o bisturi anche in più fasi successive. Nei casi di asportazione a tappe dell'escara è molto utile tenere idratata la superficie necrotica che, rigonfiandosi, consente una asportazione con minore rischio di sanguinamento utilizzando dressing occlusivi per facilitare i fenomeni autolitici e minimizzare la disidratazione superficiale (vedi debridement meccanico: wet to dry, capitolo sui dressing occlusivi)

Biosurgery (maggot debridement)

Per biosurgery si intende la procedura di rimozione dei tessuti necrotici, non facilmente raggiungibili mediante l'azione di larve sterilizzate (e opportunamente contenute) appartenenti alla specie *Lucilia sericata*. (Ditteri) che presentano un voracità selettiva nei confronti di tessuti necrotici (senza minimamente intaccare i tessuti vitali). Il meccanismo di rimozione dei tessuti necrotici avviene mediante secrezione di enzimi proteolitici da parte delle larve (principalmente collagenasi) che digeriscono i tessuti necrotici i cui prodotti vengono assunti dalle larve stesse. Contestualmente secernono sostanze antibiotiche che impediscono lo sviluppo batterico contribuendo ad abbattere le infezioni eventualmente presenti, anche di germi problematici come *S. aureus* MRSA o *P. aeruginosa* multi resistente (70).

Tale metodo efficace risulta al tempo stesso essere poco gradito dal paziente e di difficile applicazione. Le larve non hanno denti ma possiedono spicole con le quali si ancorano ai tessuti per potersi spostare che sono responsabili del dolore riferito dai pazienti specie nei casi di grave infezione e infiammazione concomitanti. Se debitamente praticata, la maggot therapy può essere anche molto efficace e risolutiva (20, 70) e si sta sempre più diffondendo negli Usa, in Gran Bretagna, Belgio, ma molto meno in Italia (70).

Debridement per idratazione dell'escara

Il debridement per reidratazione dell'escara rappresenta un metodo non selettivo in grado di rimuovere fisicamente il materiale non vitale dall'ulcera (48, 49, 50). Esempi di rimozione non selettiva per reidratazione dell'escara, includono:

- medicazioni wet-to-dry

- irrigazione dell'ulcera
- 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, che si ingloba alla medicazione, e la sua separazione meccanica una volta che la medicazione viene rimossa dal letto dell'ulcera. La metodica presenta comunque alcuni aspetti negativi, fra i quali un marcato disagio del paziente, dolore alla rimozione del dressing e danneggiamento del tessuto neoformato precedentemente sbrigliato (15, 19, 36, 68).

*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 (15, 51, 65, 66, 71, 68). Esistono comunque delle riserve riguardo la possibilità che il metodo causi l'infiltrazione dei batteri all'interno dei tessuti molli (51, 66).

*Terapia a getto d'acqua:*È un'altra forma di irrigazione che viene utilizzata per ammorbidire e rimuovere dalla superficie dell'ulcera tessuti non vitali, i batteri, il tessuto necrotico e l'essudato. Questo metodo risulta inappropriato nelle ulcere granuleggianti che presentano fragilità dell'endotelio e delle cellule epiteliali (15, 72, 65, 66, 68).

Metodi non meccanici

Debridement autolitico

Avviene fisiologicamente, per un certo grado, in tutte le ulcere in cui si verifica un processo altamente selettivo nel quale i macrofagi e gli enzimi proteolitici endogeni colliquano separando spontaneamente il tessuto necrotico e l'escara dal tessuto sano (15,19,36,69). Le medicazioni umide interattive, quali, per esempio, gli idrogel e gli idrocolloidi, possono creare un ambiente ideale per la detersione spontanea a opera delle cellule fagocitarie e stimolare le condizioni ottimali perché avvengano la colliquazione del tessuto non vitale e la promozione del tessuto di granulazione (43,36,51,68), specie se l'azione degli enzimi proteolitici endogeni viene facilitata dall'associazione di dressing occlusivi e semi occlusivi che evitano la dispersione di vapore acqueo superficiale e mantengono ben idratata la superficie (15, 19,43,36,51). Per lesioni non troppo estese e non troppo profonde, rappresenta un metodo adeguato e poco invasivo anche se richiede

tempi di azione piuttosto prolungati (diverse settimane); è particolarmente indicato per quei pazienti che hanno problemi di coagulazione ematica (36) mentre è controindicato in caso di infezione o in lesioni molto profonde ed estese (43).

Debridement enzimatico

Lo sbrigliamento enzimatico della lesione dai tessuti necrotici viene attuata tramite applicazione sulla superficie dell'ulcera, di enzimi proteolitici di origine esogena atti a coadiuvare e migliorare in modo sinergico l'azione degli enzimi proteolitici endogeni spontaneamente attivati per ottenere la liquefazione, dissoluzione e digestione dei tessuti non vitali (15, 19, 36, 68). Questo metodo è ben tollerato dai pazienti e adatto a lesioni non troppo estese o profonde (15,36,68) o subito dopo il debridement chirurgico per la rimozione dei lembi non vitali residuali (19). L'enzima di origine esogena più studiato e utilizzato è la collagenasi batterica estratta dal *Clostridium histolyticum*, che presenta un'elevata specificità per i tipi di collagene maggiormente rappresentati a livello cutaneo (collagene tipo I e tipo III). La collagenasi viene utilizzata con successo per la detersione enzimatica da oltre venticinque anni e presenta molti vantaggi oltre ad essere molto ben tollerato dai pazienti (15,19). 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. Altri prodotti ad attività enzimatica, quali la fibrinolisin/desossiribonucleasi e la papaina/urea, hanno incontrato un successo limitato rispetto alla collagenasi batterica. Studi clinici non hanno riscontrato differenze significative tra la collagenasi batterica e la papaina/urea nella velocità di cicatrizzazione, mentre almeno inizialmente la papaina/urea si era dimostrata più efficace nella velocità di rimozione dei tessuti necrotici (19 22,73) mentre dalla review sistematica di Lohi J et al., 2010 (38) non sono emerse differenze nella efficacia di detersione enzimatica rispetto alla detersione autolitica (38) L'utilizzazione degli enzimi streptochinasi/streptodornasi, pur risultando attivi ed efficaci (20), vengono sconsigliati a seguito della accertata induzione di produzione di anticorpi antistreptochinasi che possono mettere a rischio la vita di pazienti che devono essere curati d'urgenza con questo sistema enzimatico nel caso di insorgenza di infarto del miocardio (20) Esistono commercialmente altri prodotti da utilizzare per il debridement non meccanico che dalla review del 1999 di Bradley, Cullum and Sheldom (20) e da quelle successive (36, 45) vengono presi in considerazione ed analizzati: i composti a base di dextranmero polisaccaridico, cadexomero polisaccaridico iodato, gli idrogel e la pasta di ossido di zinco. Gli studi clinici analizzati sono risultati tutti carenti in numerosità dei gruppi di confronto per poter estrapolare indicazioni utili

per la loro utilizzazione nella pratica clinica. In nessuno studio sono stati riportati dati statistici adeguati e nessun dei prodotti sopramenzionati si è dimostrato più efficace dei tradizionali prodotti enzimatici o di quelli facilitanti i processi autolitici (45). Resta l'indicazione generale che il debridement debba essere effettuato entro tempi relativamente brevi ed il più presto possibile per evitare vari gradi di complicazioni tossiche e/o infettive e per facilitare la formazione di un tessuto di granulazione sano e vitale (19, 64, 36, 20, 40, 42, 65, 66, 68, 69,74).

4.5 Dressing occlusivi e semi-occlusivi

Il dressing occlusivo e semi occlusivo, mirante ad evitare la perdita dei liquidi dalla superficie lesa, si basa sul concetto che i fluidi naturali essudanti dalla lesione contengono growth factors e principi attivi che facilitano e dirigono gli eventi del processo cicatriziale fino alla risoluzione (22,36,37,68,75) creano una benefica ipossia che stimola la neoangiogenesi per un sano sviluppo del tessuto di granulazione (36,75) e, a dispetto delle paure iniziali sorte quando i dressing occlusivi cominciavano a diffondersi (36,37), creano un ambiente ostile allo sviluppo dei batteri proteggendo pertanto le lesioni dalle infezioni esterne (37, 76, 77). Tali fluidi devono, pertanto, essere preservati e mantenuti in loco mediante dressing poco o nulla traspiranti e/o sufficientemente assorbenti qualora l'essudazione sia eccessiva (19, 64, 44, 36).

Il dressing occlusivo e/o semi occlusivo può essere utilizzato:

- ✓ nelle fasi di debridement autolitico per facilitare i processi digestivi e colliquativi per la dissoluzione di modiche quantità di tessuti non vitali da rimuovere,
- ✓ per mantenere adeguatamente idratata la superficie lesa (moisturising dressing) ed evitare il disseccamento della superficie, specie durante la fase di granulazione,
- ✓ per assorbire l'eccesso di essudato.

La capacità di un dressing di mantenere idratata la superficie lesa o la sua capacità di traspirazione viene misurata attraverso il "Moisture Vapor Transmission Rate" o MVTR che deve essere inferiore a 35g di acqua per cm² per ora (19, 22, 23). Le garze hanno un MVTR pari a 68, le garze

impregnate presentano un MVTR pari a 57, mentre un idrocolloide ha un MVTR pari a 8 (19, 22, 23) e anche meno (43).

Molti sono i materiali di copertura atti a medicare le ferite e si possono distinguere in:

- ✓ **PASSIVI** - Servono per assorbire gli essudati e proteggere la lesione dagli agenti esterni.
- ✓ **INTERATTIVI** - Interagiscono regolando il microambiente della lesione garantendo quella serie di caratteristiche ideali affinché il processo riparativo venga agevolato.
- ✓ **ATTIVI** - Svolgono un ruolo attivo nella riparazione tissutale modificandone talvolta la matrice cellulare. La medicazione ideale è quella in grado di creare l'ambiente umido ottimale per il processo di riparazione della lesione.

Caratteristiche delle medicazioni avanzate:

- Mantenere un ambiente umido costante, a contatto con la lesione tissutale;
- Consentire lo scambio gassoso di ossigeno, anidride carbonica e vapore acqueo con l'ambiente;
- Assicurare l'isolamento termico;
- Assenza di particelle contaminanti, sterilità;
- Elevata capacità adsorbente (essudati, microrganismi, componenti tossici, cellule morte);
- Impermeabilità all'ingresso di microrganismi esterni;
- Adesività selettiva;
- Garantire una protezione meccanica (proteggere la lesione da possibili traumi);
- Trasparenza, flessibilità, plasticità;
- Conformarsi alle superfici irregolari;
- Ridotta frequenza di cambio;
- Permettere il monitoraggio del processo riparativo senza rimuovere la medicazione (medicazioni trasparenti o a matrice leggibile);
- Buon rapporto costo-beneficio.

Di seguito si riporta la tabella dei dressing estratta da Cristopher e Attinger:

Topical wound dressing type, important characteristics and commercially available products in the USA (Christopher e. Attinger)

Dressing	Characteristics	Commercial product available
Hydrogels	<ul style="list-style-type: none"> • Cross-linked polymer gels or sheets • Available with adhesive borders as well as silver ion-impregnated formulations • Generally waterproof, which may prevent bacterial and environmental contamination; their high water content inhibits absorption of exudates, but they are also hydrophilic in nature, which may allow evaporation of exudates 	<ul style="list-style-type: none"> • AquaGauze (DeRoyal, Powell, Tenn.) • Aquasite (Dumex Medical, Toronto, Canada) • CarraDres (Carrington Laboratories, Irvin, Texas) • Curasol (Healthpoint, Fort Worth, Texas) • Intrasite (Smith & Nephew, Largo, Fla.) • Skintegrity (Medline, Mundelein, Ill.)
	<ul style="list-style-type: none"> • Change daily to every 7 days 	
Film/transparent	<ul style="list-style-type: none"> • Adhesive, semi-permeable, polyurethane membrane dressings that vary in thickness and size • Waterproof and impermeable to bacteria and contaminants • Allows for observation of the wound bed 	<ul style="list-style-type: none"> • Bioclusive Transparent (Johnson & Johnson Wound Management, Somerville, N.J.) • Mefilm (Molnlycke, Newtown, Pa.) • OpSite (Smith & Nephew) • Tegaderm (3M Healthcare, St. Paul, Minn.)
	<ul style="list-style-type: none"> • Should not be used on fragile skin or with wounds that have moderate to heavy exudates 	
Foams	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrophilic polyurethane/polymer or gel-coated • SUDpport autolytic debridement • Minimal to moderate absorption capability • Maintain a moist wound environment • Non-adherent • Not to be used over dry eschars • Do not prevent peri-wound maceration in heavily exudating wound • Available as pads, sheets, and cavity dressings 	<ul style="list-style-type: none"> • Allevyn (Smith & Nephew) • Curafoam (Tyco Healthcare/Kendall, Mansfield, Mass.) • Lyofoam (Convatec, Skillman, N.J.) • Mepilex Border (Molnlycke, Newtown, Pa.) • Optifoam (Medline) • Polymem (Ferris Manufacturing Corp., Burr Ridge, Ill.) • Tielle (Johnson & Johnson Wound Management)
	<ul style="list-style-type: none"> • Change daily to every 7 days 	

Alginates	<ul style="list-style-type: none"> • Made of brown seaweed • Absorbs UdP to 20 times its weight • Wicks fluid away from wound bed • For use in moderate to heavily exudating wounds • Subset of Hydrofiber dressings absorbs 30% more exudates (Aquacel); not as effective as a wick • Ideal to fill dead space within the wound 	<ul style="list-style-type: none"> • Algicell (Dumex Medical) • Algisite (Smith & Nephew) • Aquacel (Convatec) • Carrasorb (Carrington Laboratories) • Curasorb (Tyco Healthcare/Kendall) • Kalginate (DeRoyal) • Kaltostat (Convatec) • Maxorb (Medline) • SeaSorb (Coloplast, Marietta, Ga.) • Silvercel (Johnson & Johnson Wound Management) • Sorbsan (Bertek Pharmaceuticals, Research Triangle Park, N.C.)
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dressing	Characteristics	Commercial product available
Hydrocolloids	<ul style="list-style-type: none"> • Occlusive or semi-occlusive dressings • Autolytically débrides necrotic tissue • Impermeable to bacteria • Not to be used in heavily exudative wounds or over sinus tracts • Manufactured in various shapes, sizes, adhesive properties, and forms, including wafers, pastes, powders 	<ul style="list-style-type: none"> • Comfeel (Coloplast) • DuoDERM (Convatec) • Exuderm (Medline) • MPM Excel (MPM Medical, Irving, Texas) • Primacol (Dumex Medical) • Restore (Hollister, Libertyville, Ill.) • 3M Tegaserb (3M Healthcare)
Enzymatic débridement	<ul style="list-style-type: none"> • Remove devitalized tissue • Can be used to epithelialize areas of skin grafts that did not take (Panafil, Gladase) • Target tissue as a proteolytic, collagenase, or fibrinolytic 	<ul style="list-style-type: none"> • Accuzyme (Healthpoint) • Collagenase Santyl (Ross Laboratories, Ethezyme, Ethex Corp., St. Louis, Mo.) • Gladase-C (Smith & Nephew) • Panafil (Healthpoint)
Antimicrobials	<ul style="list-style-type: none"> • For use in critically colonized or infected wound beds • Choice to be determined by quantitative biopsy or culture • Most have broad-spectrum antimicrobial coverage • Combinations of ointments, creams, and silver-based dressings can be used 	<ul style="list-style-type: none"> • Cadexomer iodine (Iodosorb/Iodoflex; Smith & Nephew) • Gentamicin (Garamycin 1%) • Mafenide acetate (Sulfamylon 5%; Bertek Pharmaceuticals, Inc., Morgantown, W.Va.) • Metronidazole (Flagyl/Metrogel 0.8%; Gladerma, Fort Worth, Texas) • MUdPirocin (Bactroban 2%; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.) • Silver sulfadiazine (Silvadene 1%; King Pharmaceuticals, Inc., Bristol, Tenn.)

Silver ion-impregnated dressings	<ul style="list-style-type: none"> • Ideal as an antimicrobial barrier to prevent critical colonization of the wound beds • Instantly kill a broad spectrum of bacteria • Can deliver silver instantly to the wound bed (0.5% silver nitrate) or slowly in a sustained release form (UdP to 7 days) • Resistance to silver is not a problem • Silver has been shown to affect keratinocytes; 	<ul style="list-style-type: none"> • Acticoat Absorbent, Burn, 7 days, Moisture Control (Smith & Nephew) • Actisorb (Johnson & Johnson Wound Management) • Arglaes (Medline) • Aquacel Ag (Convatec) • Contreet (Coloplast) • Silvasorb (Medline) • Silverlon Pad, Tubular Stretch, Wound and Burn Contact Dressings, and Packing Strip (Argentum Medical, Willowbrook, Ill.)
	use only on colonized or infected wounds	

Dressing	Characteristics	Commercial product available
Antiseptics	<ul style="list-style-type: none"> • Unselective in their effect • Destroy both bacteria and local tissue • Can be used as a rinse 	<ul style="list-style-type: none"> • Acetic Acid 0.25% • Chlorhexidine • Dakin's Solution 0.5% • Gentian Violet • Iodine
Impregnated gauze	<ul style="list-style-type: none"> • Woven or non-woven materials in which substances have been incorporated into the dressing material • Maintain moisture in the wound bed • Act as non-adherent primary dressings • Can prevent sutures from "snagging" on gauze 	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptic nonadhering dressing (Johnson & Johnson Wound Management) • Scarlet Red Ointment Dressing (Tyco Healthcare/Kendall) • Xeroform (Tyco Healthcare/Kendall)
Other dressings	<ul style="list-style-type: none"> • Topical Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) • Silicone non-adherent mesh • Matrix Metalloproteinase (MMP) binder • MMP binder with silver • Capillary bed stimulant that also improves epithelialization and promotes healing 	<ul style="list-style-type: none"> • Becaplermin (Regranex 0.01% gel; Johnson & Johnson Wound Management) • Mepitel (Molnlycke) • ORC/Collagen (Promogran; Johnson & Johnson Wound Management) • ORC/Collagen with silver (Prisma; Johnson & Johnson Wound Management) • Xenaderm (Healthpoint)

Nella pratica clinica, i dressing più utilizzati sono Idrogel, Idrocolloidi e Alginati associati o meno a spugne o granuli assorbenti (77, 78), film occlusivi ma non assorbenti utilizzati per lo più nelle lesioni croniche di origine vascolare o nelle lesioni acute.

Hydrogel

Sono polimeri insolubili in acqua ma in grado di assorbirne grandi quantità (19); utilizzati principalmente per mantenere umida la superficie lesa promuovono, al contempo, i processi autolitici per la detersione dai tessuti non vitali (79, 80). Devono essere evitati nelle lesioni molto essudanti perché possono comportare macerazione della cute perilesionale (81). I fogli di idrogel sono molto efficaci nel ridurre il dolore infiammatorio della lesione grazie alla sensazione di freddo che provocano per abbassamento della temperatura locale (19,36,82), non sono efficaci per impedire l'eventuale colonizzazione batterica e necessitano di un dressing secondario per essere mantenuti in situ, non presentano difficoltà al cambio di dressing e non aderiscono alla lesione (19,36).

Gli studi specifici hanno dimostrato che non ci sono differenze tra i diversi idrogel presenti sul mercato in capacità di gestire i fluidi della lesione o nella efficacia di detersione e che tali capacità sono simili a quelle delle garze impregnate e dei prodotti a base di idrocolloidi (36,78, 82, 83).

Idrocolloidi

Sono una miscela di 40% carbossimetilcellulosa sodica, 20% polisybutilene , 20% pectina, 20% gelatina (35, 44, 84) e possono presentarsi in fogli, in granuli o in pasta in modo da rispondere alle diverse esigenze di trattamento. Rispetto ai film di poliuretano, gli idrocolloidi hanno un MVTR inferiore e sono impermeabili al vapore acqueo e ai gas, ossigeno compreso (dressing occlusivo) (19, 36, 84).

Pur essendo considerati di aiuto per il debridement autolitico (84) secondo alcuni autori non dovrebbero essere utilizzati in presenza di escara (59) perché, essendo impermeabili all'ossigeno, potrebbero facilitare lo sviluppo di batteri anaerobi sui tessuti non vitali, anche se questo non è stato clinicamente dimostrato (59). Gli idrocolloidi secondo alcuni sono in grado di assorbire grandi quantità di essudato che trattengono nella struttura formando un gel amorfo simile ad una spugna morbida che contribuisce a mantenere idratata e protetta la superficie della lesione senza macerazione della cute perilesionale (35,36,83), mentre per altri gli idrocolloidi sono adatti solo per lesioni moderatamente essudanti (15, 22).

Hanno il vantaggio che possono rimanere in situ per tempi superiori ad altri dressing riducendo i costi di intervento del personale addetto alle medicazioni (22, 84) e il disagio e il dolore per il

paziente del cambio di medicazione (22, 84, 85) ma, proprio per questa prolungata permanenza , possono emanare cattivo odore quando sono completamente impregnati al punto da far pensare alla presenza di infezione e creare disagio al paziente (86). In caso di cute perilesionale molto secca o disidratata, possono anche essere troppo aderenti, sebbene l'assorbimento di fluidi fino alla saturazione possa determinarne il distacco non traumatico (22,36, 87,88).

A differenza degli idrogel, gli idrocolloidi sono altamente adesivi alla cute sana, senza necessitare di un dressing secondario per essere mantenuti in situ, permettono di isolare perfettamente la lesione dalle contaminazioni batteriche (15, 35,19,36,37), non si attaccano al letto della ferita e non interferiscono con la riepitelizzazione (19,36), ma non sono adatti a lesioni molto estese e molto essudanti perché possono indurre macerazione della cute perilesionale, mentre l'alto grado di impregnazione per assorbimento dei fluidi può comportare il distacco prematuro del dressing dalla ferita (87,88). Il problema può essere ovviato associando un dressing secondario come l'alginato di calcio (19) in grado di assorbire i fluidi in eccesso.

Alginati

Sono derivati polisaccaridici in forma di polimeri di diverse percentuali di acido mannuronico e acido glucuronico estratti da alghe brune marine e contenenti calcio e sodio (acido alginico o alginato di calcio e sodio) (36,68). Assorbono circa 20 volte il proprio peso (36,79) e a contatto con i fluidi delle ferite (che contengono sodio) si verifica lo scambio tra ioni calcio dell'alginato e ioni sodio dei fluidi organici all'interno della matrice polisaccaridica per cui il sodio esterno, portandosi dietro la parte liquida dell'essudato, libera il calcio all'interno della matrice polisaccaridica trasformandola in un gel amorfo (89,90) che contribuisce a mantenere idratata la superficie della lesione (36). Rappresentano pertanto il dressing ideale nei casi di lesioni altamente essudanti (36,91,92,93) ma necessitano di un secondary dressing per essere tenuti in situ (36). In funzione della proporzione tra acido mannuronico e glucuronico, dopo l'assorbimento dei fluidi organici, gli alginati presentano diversa viscosità di gelificazione che ne condiziona la loro modalità di rimozione dal letto della lesione al cambio di dressing (asportazione o lavaggio) (36). Dato che non aderiscono al letto della ferita, sono ideali per zaffare caverne e cavità ampie ed essudanti (64,22,36,68) ed essendo lievemente emostatici permettono di controllare sanguinamenti di lieve entità (94). Se si lasciano disidratare a contatto della lesione possono danneggiare i tessuti neoformati al momento del cambio del dressing (19,22) provocando danno allo svolgimento del

processo cicatriziale (95). Dal momento che gli alginati devono essere usati in presenza di fluidi così da non disseccarsi, non sono assolutamente indicati in caso di presenza di escara secca o di tessuti necrotici non idratati (89), ma possono tornare utili per completare il debridement dei tessuti non vitali residuali, dopo debridement meccanico, in associazione ad altri dressing (96,90,97).

Spugne di polimeri

Sono dressing inerti, semi-occlusivi, formati da poliuretano microporoso, adatti ad assorbire essudato moderato. Non aderiscono alla lesione e, pertanto, non provocano dolore al momento della rimozione (36). La loro capacità di assorbimento varia in funzione dello spessore (98) e alcuni prodotti in commercio sono dotati di pellicola adesiva per tenerli in situ direttamente senza necessità di un secondary dressing, oltre che per evitare la fuoriuscita di liquidi e fornire una ulteriore barriera ai contaminanti batterici (36,68). Gli studi comparativi hanno dimostrato che le spugne di poliuretano sono equivalenti agli idrocolloidi (99) ma necessitano di cambi più frequenti riducendo i vantaggi di economicità rispetto agli idrocolloidi (84, 100) e, come gli idrocolloidi, quando sono saturi di liquidi, emanano cattivo odore, creando disagio ai pazienti (36).

Collagene

Sono matrici di collagene di origine animale (bovino, suino, equino) o umana, pensati per fornire una matrice strutturata all'interno della quale i processi cicatriziali sono facilitati (36). Di fatto fungono da matrice assorbente trasformandosi in gel biodegradabile che contribuisce a mantenere idratata la superficie della lesione (101). Il collagene facilita la concentrazione nel sito di lesione di macrofagi e neutrofili, facilitando l'aggregazione piastrinica, la granulazione e la riepitelizzazione (102,103). Dal punto di vista dell'efficacia non sono state rilevate differenze significative nel tasso di cicatrizzazione tra il collagene e gli idrocolloidi, ma il collagene è risultato molto più costoso (104), mentre comparato con antisettici è risultato più efficace nel promuovere la cicatrizzazione (77).

TOPICAL AGENTS o BIOLOGICAL AGENTS

Comprendono un'ampia categoria di sostanze spesso molto diverse tra loro e che spaziano da prodotti di derivazione naturale (Growth factors, acido ialuronico, biomolecole) o sintetici e semisintetici, in genere sostitutivi della pelle (biomembrane autologhe o sintetiche) (15,64,36) che interagiscono attivamente con le strutture cellulari e proteiche del letto della ferita modulandone alcuni processi fisiologici del processo cicatriziale (19,36).

Growth Factors (GF)

Sono peptidi di derivazione naturale che favoriscono la cicatrizzazione. I GF sono diversi (NGF, GM-CSF, Insulin-like GF-I, Insulin-like GF-II, FGF, TGF β , EGF, TNF- α , PDGF and Thymosin β 4) e sono stati testati come adiuvanti nella terapia delle ulcere da pressione in piccoli studi non controllati (15,22,36,45,105), solo il NGF è stato sperimentato in un RCT (44, 106). Lo studio ha mostrato differenze significative rispetto al placebo (irrigazione con soluzione salina, enzimi per lo sbrigliamento e dressing con idrocolloidi) nella riduzione dell'area di ulcere da pressione di diverso stadio, ma la numerosità dello studio non è sufficiente e sono necessari studi più particolareggiati per confermare i risultati ed estendere su larga scala il trattamento (44,45). Il semplice PDGF utilizzato come adiuvante nella terapia di ulcere da pressione ha fallito nel promuovere la completa cicatrizzazione (19,22,107) mentre un incremento del tempo di chiusura delle lesioni è stato riscontrato utilizzando il PDGF BB (19,22,45, 74,107,108,109) o il FGF (22,110) e il GM-CSF (74,110). Quest'ultimo si è dimostrato efficace nel promuovere la formazione di tessuto di granulazione in ulcere da pressione molto profonde (74,110). Tutti questi studi sono stati condotti su numeri troppo bassi di pazienti e necessitano di ulteriori approfondimenti e non solo dal punto di vista della loro efficacia. Infatti solo il PDGF BB ha ottenuto l'autorizzazione alla utilizzazione dalla Food & Drug Administration e deve riportare sulla confezione l'indicazione che l'uso oltre tre confezioni per paziente può comportare un aumento di mortalità dovuto ad effetti collaterali maligni (44, 111).

Acido ialuronico

E' un componente della matrice extracellulare che aiuta il regolare svolgimento del processo cicatriziale anche impedendo la disidratazione del letto della ferita e consentendo la ricrescita del tessuto perso (44, 112). E' stato dimostrato che l'acido ialuronico favorisce la neoangiogenesi (113) e la fagocitosi nei macrofagi (114, 115). Comunque è difficile da sterilizzare e viene rapidamente degradato a contatto con il letto della ferita, ma in forma esterificata, anche usata in medicina estetica, promette di essere un ottimo aiuto per le lesioni croniche non cicatrizzanti (116, 117). In alcune lesioni croniche l'applicazione preventiva di acido ialuronico ha comportato una migliore risposta al trattamento VAC (118):

Phenytoin

La Fenitoina (Phenytoin: Diphenyl hydantoin sodium) è un farmaco antiepilettico che ha proprietà cicatrizzanti (119, 120). Queste sue proprietà sono state scoperte casualmente perché i pazienti in trattamento antiepilettico mostravano una strana esuberanza iperplastica (121) della mucosa gengivale e se applicata localmente sulle gengive, la fenitoina determinava una più veloce cicatrizzazione rispetto al placebo (119,120). Il meccanismo d'azione è tutt'ora sconosciuto, ma si pensa che possa coadiuvare la cicatrizzazione mediante stimolazione della proliferazione dei fibroblasti, promozione della deposizione di collagene e dell'angiogenesi, depressione dell'attività delle collagenasi, e attività antibatterica (121, 122, 123).

Biomembrane

Equivalente di pelle umana vivente in doppio strato (APLIGRAF)

E' un presidio composto da cheratinociti e fibroblasti che rilasciano numerosi GF a contatto con la lesione e che ha dimostrato di essere molto efficace nel promuovere la cicatrizzazione di vaste lesioni (74,124). Sono molto costose e non facilmente reperibili sul mercato, nessun studio riferisce risultati comparativi (19, 22).

Ausili fisico/meccanici

V.A.C.

Vacuum Assisted Closure consiste nella applicazione di pressione negativa, continua o intermittente, sulla lesione allo scopo di ridurre il quantitativo di essudato e la carica batterica presente sulla lesione, asportandone i liquidi che li veicolano, promuovere la formazione di tessuto di granulazione aumentare la perfusione sanguigna e la migrazione delle cellule epiteliali per ottenere una più rapida cicatrizzazione della lesione (43,36,42,125,126,127). Il metodo prevede l'isolamento della lesione con Film di poliuretano impermeabile applicato sopra una spugna a riempire la cavità della lesione e tenuta fermamente in situ mediante dressing adesivo sulla cute perilesionale che deve essere in buone condizioni; dal centro del sistema fuoriesce un tubo di evacuazione dei liquidi aspirati che vengono raccolti all'esterno. La pressione negativa applicata varia tra 50mm Hg e 200 mm Hg. Nonostante sia ritenuta molto efficace per promuovere la cicatrizzazione, la VAC ha molte limitazioni di applicazione (costi dell'apparecchio sia fisso che portatile, limitazione delle sedi di applicazione e nei casi di fistole comunicanti con le cavità naturali, tempi lunghi di applicazione, dolore durante il trattamento e al cambio della spugna, pericolo di traumatismo del tessuto di granulazione quando il cambio viene effettuato ad intervalli troppo lunghi, impossibilità di applicazione in presenza di escara o di tessuti non vitali non completamente sbrigliati) (36, 42, 127, 128).

Terapia iperbarica

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è l'utilizzo terapeutico di ossigeno, puro al 100%, a pressione superiore a quella atmosferica. La terapia avviene in particolari costruzioni apposite per tale somministrazione chiamate camere iperbariche.

Effetti organici ed usi terapeutici:

- ✓ aumento della PaO₂: aumenta la frazione di O₂ disciolta nel plasma (legge di Henry) e di conseguenza ne permette la diffusione ai tessuti in modo più rapido anche in presenza di disturbi della capacità emoglobinica;
- ✓ aumento della tensione tissutale di O₂: misurabile tramite ossimetria transcutanea di O₂, è dovuta sia alla dissoluzione fisica nel sangue e nei tessuti, sia ad un aumento della

- deformabilità eritrocitaria (con passaggio delle emazie anche in distretti vascolari semiostruiti);
- ✓ azione antiedemigena: sfruttata per la riduzione dell'edema vasogenico (aumento della trasudazione capillare);
 - ✓ vasocostrizione: sfruttata nella cura dell'edema cerebrale e per rimuovere la stasi ematica dovuta a vasodilatazione, infiammazione, edema, congestione;
 - ✓ incremento della capacità citocida leucocitaria: sfruttato per dominare le infezioni da germi piogeni, in associazione a farmaci antimicrobici, è dovuto ad accelerazione delle reazioni chimiche che portano alla formazione di superossido, perossido di idrogeno, radicale ossidrilico e ossigeno singoletto (i ROS che hanno azione citocida);
 - ✓ neovascolarizzazione, miglioramento della funzione degli osteociti, incremento della produzione e deposizione di collagene: nella cura di osteoporosi, osteomieliti ed osteonecrosi, nei ritardi di formazione del callo osseo;
 - ✓ capacità batteriostatica e battericida (anaerobi, piogeni ecc...): oltre ai meccanismi leucocitari, viene esercitata azione antibatterica direttamente dai radicali liberi sui batteri anaerobi (che non possiedono scavenger di protezione come SOD, catalasi e perossidasi); tensioni di O₂ superiori a 1520 mmHg uccidono il *Clostridium perfringens*, mentre a 600 mmHg si impedisce la produzione di tossina clostridica;
 - ✓ ripristino della funzione citocromo-ossidasi A3 se compromessa in caso di alterazione della respirazione cellulare: sfruttata in caso di intossicazioni da CO, cianuri e tossici metaemoglobinizzanti;
 - ✓ normalizzazione dei fenomeni immunitari: sfruttata nella terapia antinfiammatoria ed immunosoppressiva;
 - ✓ aumento della velocità di conduzione nervosa: nelle malattie demielinizzanti;
 - ✓ azione antispastica ed antalgica: lo spasmo induce ipossia e dolore, l'ipossia sostiene lo spasmo; l'ossigeno interrompe questo circolo vizioso

Laser terapia

Il laser è stato indicato come adiuvante del processo cicatriziale sin dagli anni 70. La luce laser si pensa che incrementi la proliferazione dei fibroblasti durante la fase di granulazione nelle lesioni croniche non cicatrizzanti, ma al momento attuale non ci sono evidenze che il laser davvero promuova il processo cicatriziale (129).

Trattamento con ultrasuoni/ultravioletti (US/UVC)

Esiste uno studio (130) basato su piccoli numeri che afferma che il trattamento con US/UVC in associazione a trattamento convenzionale determina miglioramento del processo cicatriziale in pazienti con Ulcere da Pressione di III e IV grado rispetto al laser associato a trattamento convenzionale, ma questo effetto non è chiaro se sia dovuto all'effetto degli ultrasuoni o degli ultravioletti (come antibatterici) dato che non sono stati utilizzati separatamente (129, 130, 131).

Stimolazione elettrica

E' noto sin dagli anni 60 che la corrente elettrica possa essere di aiuto per lo svolgimento del processo cicatriziale specialmente per le lesioni croniche non responsive ad altri trattamenti (131,132,133,134) anche se non è ancora ben chiaro quale procedura protocollare di applicazione della corrente sia veramente efficace (altissima variabilità del tipo di corrente applicata) e come veramente agisca nella promozione del processo cicatriziale (129)

Terapia warm-up

La warm-up terapia è basata sull'utilizzo di apparecchiature che, applicate sulla sede della ferita, sviluppano calore e creano un microclima idoneo alla riparazione della lesione. L'ipertermia incrementa la chemiotassi dei neutrofili e dei macrofagi, contestualmente stimola la proliferazione dei fibroblasti. Inoltre, il calore provoca un aumento del flusso di ossigeno nei tessuti perilesionali con stimolazione della riparazione tissutale, oltre a svolgere un effetto battericida per i germi anaerobi. La terapia Warm-Up può essere utilizzata per il trattamento di vari tipi di ferita: ulcere da decubito, ferite chirurgiche, ulcere venose, ulcere diabetiche/neuropatiche. (136).

Secondary dressing

Garze

Il secondary dressing è praticamente rappresentato dalle garze semplici sovrapposte al dressing primario e tenute in situ con cerotti adesivi o bendaggi, quando possibile.

Storicamente sono state il dressing più utilizzato anche se le garze asciutte, messe a diretto contatto con la lesione per assorbirne l'essudato (tecnica Wet to Dry) e lasciate disseccare tra un cambio e l'altro di dressing, risultano utili in fase di sbrigliamento della lesione (i tessuti non vitali si attaccano alle garze che possono così essere rimossi) ma dannose nella fase di granulazione (36) perché, aderendo al letto della ferita, provocano, al momento della rimozione, gravi traumatismi al tessuto di granulazione che può infiltrarsi al loro interno, con rischio di emorragia e, soprattutto, grande dolore per il paziente (36). Inoltre, le garze semplici non rappresentano una valida barriera all'invasione batterica (36, 135). Per questi motivi le garze semplici asciutte, pur rappresentando il dressing più economico, sono il dressing con le peggiori performances per il processo cicatriziale (36, 135), ma se una volta imbibite dei fluidi essudanti dalla lesione, non vengono lasciate disseccare, utilizzando ad esempio dressing secondari impermeabili come i film, o cambiate prima del disseccamento, possono avere performances simili a dressing occlusivi o semi-occlusivi più costosi come gli idrocolloidi (vedi anche capitolo dedicato) o fisico/meccanici come la VAC e il laser, ma data la necessità di alta frequenza di cambio di dressing (giornaliera) finiscono per non essere così utili rispetto ai dressing che possono essere lasciati in situ per più tempo, esclusivamente per questioni economiche (22,45,137,138, 139).

Molte garze moderne sono impregnate con sostanze che ne impediscono l'adesività al letto della lesione e mantengono idratata la superficie (paraffina), perdendo però la capacità assorbente (36,140), oppure creano un ambiente ipertonico per contrastare l'aggressività batterica (soluzione salina ipertonica) e, contemporaneamente, prevengono lo sviluppo in eccesso del tessuto di granulazione e assorbono grandi quantitativi di essudato (36). Esistono anche garze imbevute di disinfettanti (iodoform) ma non sono utilizzate per la gestione delle ulcere da pressione (nessuno studio ne riporta l'uso o il confronto con altri dressing) mentre il loro uso è molto frequente per la gestione di ulcere vascolari infette (36) e nella medicazione e drenaggio di raccolte ascessuali e delle deiscenze chirurgiche (141) anche se recentemente ne è stata dimostrata una non trascurabile tossicità (142).

Le garze in forma di benda, infine, sono molto utili per zaffare e riempire gli spazi vuoti nelle lesioni con grande perdita di sostanza, sottominate o con presenza di tratti sinuosi, consentendo di evitare la cicatrizzazione anteriore prima della completa formazione del tessuto di granulazione dal fondo. Nel caso della zaffatura occorre avere particolare cura di non comprimere eccessivamente il letto della ferita per evitare ischemia e ulteriore danno compressivo.

5 LA RICERCA IN ENEA: IL BREVETTO MIX 557

La ricerca di sempre nuove sostanze caratterizzate da tossicità limitata, grande efficacia nel favorire i processi riparativi, associate ad un rischio ridotto di induzione di antibiotico-resistenza, hanno spinto due ricercatori dell'Enea a concentrare gli studi nel campo della fitoterapia (a volte anche impropriamente definita fitomedicina). Il termine deriva dal greco phyton (pianta) e terapia (cura). Questa è una pratica terapeutica, comune a tutte le culture e le popolazioni sin dalla preistoria, che prevede l'utilizzo di piante o estratti di piante per la cura di molte malattie.

Durante la sperimentazione sull'impiego terapeutico di sostanze naturali ad attività antiparassitaria nei confronti di alcune ectoparassitosi (quali la pediculosi, le infestazioni da larve di ditteri ecc.) negli animali da fibra, i due ricercatori dell'ENEA, Fiorella Carnevali, Medico Veterinario e Stephen Andrew van der Esch, Biologo, hanno formulato una miscela di estratti naturali da Neem e Iperico, priva di effetti collaterali, che ha rivelato proprietà repellenti e cicatrizzanti per la cura delle lesioni esterne di qualunque estensione e natura, inizialmente denominata " MIX 557".

L'Iperico (*Hypericum Perforatum*) è una pianta che suscita da tempo notevole interesse scientifico (Fig. 5.1, 5.2). Attualmente le conoscenze e le evidenze cliniche si sono concentrate sull'attività terapeutica dell'estratto in toto della pianta di iperico (estratti idrofilici) nel trattamento dei disturbi depressivi da lievi a moderati. L'*Hypericum Perforatum* conosciuto anche con il nome di "Erba di San Giovanni" (la tradizione popolare voleva che la pianta fosse raccolta nella notte tra il 23 e 24 giugno, giorno della festa del Santo) è una pianta originaria dell'arcipelago britannico, è oggi diffusa in tutto il mondo e presente senza eccezioni in tutte le regioni d'Italia.



Fig. 5.1 :<http://www.meteoweb.eu/2014/06/hypericum-perforatum>



Fig. 5.2http://www.erbe.altervista.org/hypericum_perforatum.html

E' una pianta erbacea perenne alta dai 20 a i 70 cm. Ha un corto rizoma sotterraneo che produce numerosi fusti, lignificati alla base e abbondantemente ramificati in alto. Le foglie sono opposte, lanceolate, sessili cosparse di ghiandole traslucide che le conferiscono, osservate in controluce, un aspetto bucherellato (da qui il nome "perforatum"). I fiori sono gialli con 5 petali sepali verdi ovali-oblungi, 5 petali giallo brillante e sono riuniti in infiorescenze a corimbo; il bordo delle foglie e i petali dei fiori presentano una fitta punteggiatura brunastra costituita da ghiandole secretrici ricche di ipericina. L'estratto lipofilico dell'iperico (estratto lipofilico delle sommità fiorite), meglio conosciuto come olio di Iperico (o oleolito di iperico) è stato per secoli uno dei rimedi tradizionali per il trattamento delle ferite, delle ustioni e di varie forme di soluzione di continuo della cute, adjuvato da attività antibatterica e cicatrizzante.

L'iperico presenta moltissime proprietà tra cui :

- ✓ attività antidepressiva
- ✓ attività antimicrobica
- ✓ attività di rigenerazione tissutale e di riepitelizzazione
- ✓ modulazione di alcuni fattori di crescita
- ✓ effetti fotodinamici e intolleranza della cute

Nel grafico sottostante riportiamo l'HPLC (High Performance Liquid Chromatography) dell'Iperico (fig.5.3). Si tratta di una tecnica cromatografica che permette di separare e identificare due o più composti presenti in un solvente.

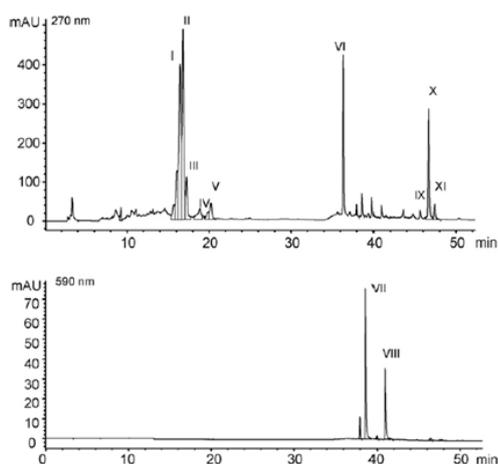


Fig. 5.3

HPLC profile at 270 nm and 590 nm of *Hypericum perforatum* L.
 270 nm: t_R = 16.45 min, rutin I; t_R = 16.80 min, hyperoside II; t_R = 17.23 min, isoquercitrin III; t_R = 18.87 min, quercitrin IV; t_R = 20.21 min, quercetin V; t_R = 36.35 min, I3, I18-biapigenin VI; t_R = 45.60 min, furohyperforin IX; t_R = 46.66 min, hyperforin X; t_R = 47.40 min, adhyperforin XI. 590 nm: t_R = 38.63 min, pseudohypericin VII; t_R = 40.93 min, hypericin VIII.

Nella successiva tabella sono riportati i principali componenti dell'Hypericum Perforatum (fig. 5.4).

Fig.5.4 Main components of the extracts and ethylacetic fraction of *H. perforatum*

Compound	Hydroalcoholic extract	Lipophilic extract	Ethylacetic fraction
Chlorogenic acid	3.39%	n.d.	0.05%
Rutin	3.42%	n.d.	5.40%
Hyperoside	4.88%	n.d.	9.29%
Isoquercitrin	2.29%	n.d.	3.84%
Quercitrin	0.56%	n.d.	0.95%
Quercetin	0.29%	n.d.	3.20%
I3,I18-biapigenin	0.36%	n.d.	1.18%
Amentoflavone	n.d.	n.d.	n.d.
Pseudohypericin	0.18%	n.d.	0.21%
Hypericin	0.09%	n.d.	0.06%
Hyperforin	4.50%	27.02%	10.27%
Adhyperforin	0.38%	5.23%	0.80%

n.d. = not detected (< 0.05%, practical limit of detection).

L'albero del Neem (*Azadirachta indica*), (Fig. 5.5, 5.6) è conosciuto da tempi immemori nella tradizione ayurvedica quale produttore di principi biologicamente attivi di estremo interesse (azadiractina, gedunina, salannina, ecc.) per l'agricoltura (fonte di biopesticidi), per la medicina in generale e per la salute pubblica (controllo dei vettori biologici responsabili di malattie socialmente problematiche: malaria, blue tongue ecc.) oltre che per le sue innumerevoli proprietà, tra cui la capacità di favorire la guarigione di diverse lesioni cutanee, manifestando anche attività antinfiammatoria, analgesica e antimicrobica verso batteri, virus, dermatofiti e parassiti degli animali e delle piante. Nella tradizione indiana, questo albero viene chiamato "la farmacia del villaggio" proprio per le innumerevoli proprietà di tutte le parti della pianta. Appartenente alla famiglia degli alberi Mogano, è nativo dell'India sub continentale ma si trova in altre aree tropicali e sub-tropicali. L'albero del Neem può raggiungere 25-30 metri di altezza, il tronco dritto dalla corteccia scanalata va dal grigio al marrone scuro. Le foglie sono ellittiche, lanceolate, seghettate,

asimmetriche e leggermente curve di color verde. Sulle ascelle fogliari si producono numerose infiorescenze a pannocchia, i petali sono bianchi ed emanano un profumo dolciastro. Dopo il quinto anno di età la pianta inizia a produrre i frutti: drupe ellittiche gialle.



Fig. 5.5 Immagine tratta da: www.ideegreen.it



Fig. 5.6 Immagine tratta da :
<http://www.agraria.org/coltivazioniforestali/neem>

L'albero del neem presenta numerose proprietà tra cui:

- ✓ Attività antibatterica, antivirale, antifungina, antiparassitaria
- ✓ Attività antiulcerogena
- ✓ Attività antipertensiva e antiperglicemica
- ✓ Attività neurofarmacologica
- ✓ Protezione orodentale
- ✓ Attività epatoprotettiva
- ✓ Attività immunostimolante
- ✓ Attività antiossidante e antigenotossica
- ✓ Attività anticancerogena
- ✓ Attività di riparazione delle ferite e delle ustioni

Nelle tabelle sottostanti sono riportate le principali attività della pianta (Fig. 5.7), i componenti dell'olio del Neem (Fig. 5.8) e relativa struttura chimica (Fig. 5.9)

Fig. 5.7

Parti della pianta o costituenti	Attività	Autori della ricerca
Estratto delle foglie	In vitro attività antimalarica contro <i>Plasmodium falciparum</i>	Ofulla et al, 1995 Badam et al, 1987
Estratto delle foglie	In vivo attività antimalarica contro <i>P. berghei</i> in topi	Obih e Makinde, 1985
Estratto delle foglie	La tossicità dell'estratto in topi è minore rispetto alla cloroquina, ma l'efficacia nei confronti di <i>P. berghei</i> , è anche inferiore	Obihe Makinde, 1985
Estratto dei semi	In vitro attività antimalarica contro <i>Plasmodium falciparum</i>	Badam et al, 1987
Nimbolide	In vitro attività antimalarica contro <i>Plasmodium falciparum</i>	Rochanakij et al, 1985

Gedunina	In vitro attività antimalarica contro <i>Plasmodium falciparum</i>	Khalid, Duddeck e Gonzales-Sierra, 1989 Mackinnon, Durst e Arnason, 1997
Azadirachtina	In vitro attività antimalarica contro <i>Plasmodium falciparum</i>	Jones et al, 1994

Composizione dell'Olio di Neem

Fig. 5.8

Free fatty acids

Δ 1-oleic acid 43,1% of 2,20 g

Palmitic acid 19,4% of 2,20 g

Δ 2-linoleic acid 17,6% of 2,20 g

Stearic acid 16,4% of 2,20 g

Arachidic acid 1,3% of 2,20 g

Minor fatty acids

Odeolidic acid 0,6% of 2,20 g

Δ 3- α -linoleic acid 0,3% of 2,20 g

Margaric acid 0,2% of 2,20 g

Behenic acid 0,2% of 2,20 g

Lignoceric acid 0,2% of 2,20 g

Δ 1-gadoleic acid 0,1% of 2,20 g

Unsaponifiables

B-sitosterol 62,92% of 1,50g

Δ 7-stigmasterol 19,17% of 1,50 g

Δ 7-avenasterol 15,65% of 1,50 g

4-methylcholest-7-enol 1,18% of 1,50 g

Δ 5-campesterol 0,80% of 1,50 g

Cholesterol 0,20% of 1,50 g

Phenolic compounds

Vanillin 7,7%

Vitamin E 7,3%

Vanillic acid 7,08%

Unknown 6,34%

Hydroxy-tyrosol 4,88%

Tyrosol 4,74%

Limonoids: da 100 a 1000 ppm

Azadirachtin A, B etc..

Azadiradione

Mahmoodin

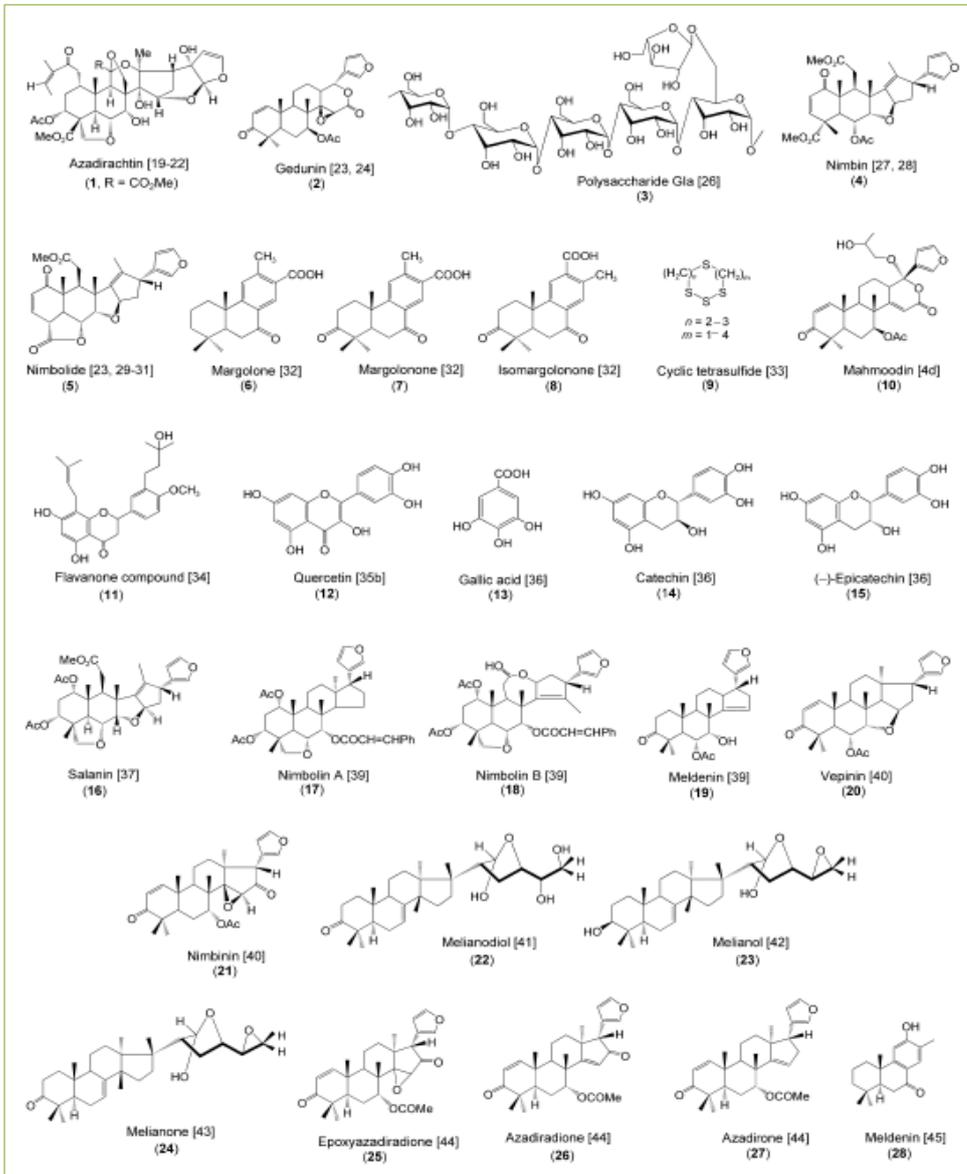
Nimbin

Nimbidin

Nibolide

Salannin

Fig. 5.9



- ✓ Diterpenes,
- ✓ Triterpenes
- ✓ Steroids
- ✓ Phenols
- ✓ Sulphurous compounds
- ✓ Alkaloids
- ✓ Others

Una trattazione approfondita delle proprietà delle due piante si trova nella tesi pubblicata nel 2010 presso la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi Di Bari intitolata "Efficacia del composto brevettato "MIX 557" nella riparazione delle ferite cutanee: studio sperimentale su Ovino, dalla Laureanda Sabrina Fiore, i cui relatori erano la Dr.ssa Franchini Delia e la dr.ssa Fiorella Carnevali (143). La suddetta tesi è la prima pubblicazione che tratta dell'efficacia del medicamento dal punto di vista istologico e immunoistochimico riguardo al processo cicatriziale (vedi dopo).

Il medicamento, messo a punto dai ricercatori ENEA, si caratterizza in particolare per spiccate proprietà antidisidratative e lenitive che favorirebbero lo svolgimento dei processi chimico-istologici-cicatriziali associando un'attività repellente e biocida verso gli insetti ed evitando la deposizione delle uova sulle ferite e lo sviluppo delle larve di ditteri miasigeni (mosche che depositano uova o larve sui tessuti vivi o su tessuti in decomposizione). Il preparato favorisce la formazione, in tempi rapidi, del tessuto di granulazione, dalla qualità del quale dipende, non solo la guarigione e la formazione di una buona cicatrice, ma anche il perfezionamento rapido della barriera temporanea di fibroblasti attivi e della rete vascolare trofica ed impermeabile, che si oppone all'attacco dei germi sulla superficie lesa (frequente causa di morte in caso di grandi ustioni).

I risultati ottenuti in veterinaria hanno portato alla sperimentazione del medicamento in medicina umana sia sulle lesioni acute che su quelle croniche con risultati sovrapponibili a quelli già ottenuti in veterinaria e alla sua registrazione come dispositivo medico per uso topico in classe 2b.

In questo capitolo verranno esaminate in maniera approfondita le proprietà i risultati clinici ottenuti utilizzando il prodotto commerciale derivante dal brevetto ENEA chiamato 1 Primary Wound Dressing® o 1PWD®.

5.3 IL "MIX 557" / 1 Primary Wound Dressing®

Il "MIX 557, è un medicamento per uso topico costituito da una miscela al 50% di estratto oleoso di iperico e 50% di neem. Il prodotto è stato brevettato dall'ENEA nel 2004, con la dicitura "composizione fitoterapica con effetti cicatrizzanti biocida e repellente per la cura e la risoluzione delle lesioni esterne di qualunque estensione e natura". Nel 2007 ha ottenuto la concessione europea di brevetto e nel 2008 ha completato la procedura per il rientro nazionale del brevetto europeo con il N° 48211BE/2008. (Fig. 5.4 e 5.5)



Fiorella Carnevali – medico veterinario - e Stephen Andrew Van Der Esch – biologo - ricercatori Enea, sono gli inventori di questa composizione fitoterapica che ha permesso di raggiungere risultati straordinari per la cura di ferite, prima in diverse specie animali (caprini, ovini, alpaca, cani, gatti, cavalli) e poi sull'uomo. Il medicamento messo a punto dai ricercatori presenta tutte le caratteristiche di un rimedio "ALL IN ONE" grazie alle spiccate proprietà cicatrizzanti, antibatteriche, antidisidratative, lenitive e repellenti nei confronti degli insetti miasigeni e non e biocide nei confronti di parassiti (larve di ditteri). Può essere applicato sin dai primi stadi del trauma e fino alla completa risoluzione, associato o meno a fasciatura protettiva. Nel sito ufficiale dell'Enea è presente una intervista rilasciata dagli inventori in occasione della premiazione "Eccellenze all'Enea" del 2008 in cui i due inventori sono stati premiati per la ricerca sul medicamento "All In One".(164)

In sostanza l'intervista riferisce che inizialmente sperimentato su diverse specie animali con ottimi risultati, il MIX 557 è stato poi testato sull'uomo dove sono stati ottenuti risultati eccellenti, visibili sin dalle prime medicazioni, sia sulle lesioni acute che su quelle croniche

Per la sperimentazione sugli animali è stato adottato il “regime di compassione”, una modalità presa dai protocolli oncologici per pazienti umani terminali, e applicata agli animali destinati ad essere soppressi a causa della gravità delle ferite, previo consenso dei proprietari. Tutti i casi trattati hanno avuto esito positivo. Questo ha permesso di estendere la sperimentazione anche a ferite meno devastanti e su molte altre specie animali, soprattutto cavalli. Sui cavalli il



Fig. 5.5

successo del MIX come cicatrizzante di eccellenza è ancora più sorprendente in quanto questi animali soffrono di una specialissima difficoltà di cicatrizzazione (nota come reazione cheloidea, che invece viene perfettamente controllata da questo medicamento. Questi animali, che sono estremamente sensibili al dolore, mostrano grande giovamento dalla utilizzazione del MIX permettendo la gestione delle ferite senza dover ricorrere alla sedazione quotidiana per effettuare la medicazione. In sostanza il MIX 557 permette la gestione di ferite importanti anche in assenza di adeguate condizioni igienico-sanitarie, senza dolore e con decorso senza complicazioni. E se questo è vero per la veterinaria, lo è ancora di più per la medicina umana dove le lesioni esterne, principalmente di natura cronica, sono in costante aumento e i cui costi di gestione pesano sul sistema sanitario nazionale sempre più pesantemente.

Il MIX 557 - mettendo in sincronia tutti gli eventi che si verificano nelle tre fasi della riparazione delle ferite: processi infiammatori, granulazione, ri-epitelizzazione - è da considerarsi un prodotto ALL-IN-ONE, nel senso che non necessita dell'interazione con altri farmaci o sostanze e che è da solo sufficiente a determinare la guarigione di qualunque ferita sin dal momento del trauma. Promette una reale rivoluzione nella cura delle ferite, specie nelle ustioni di grande estensione.

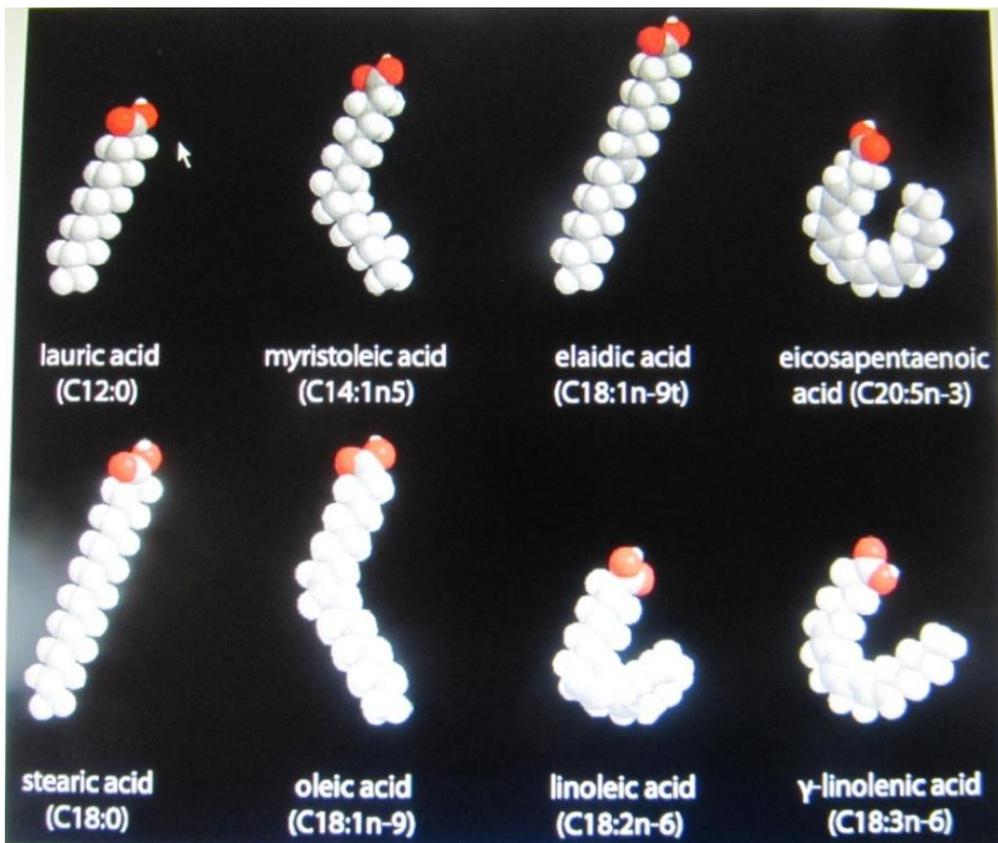
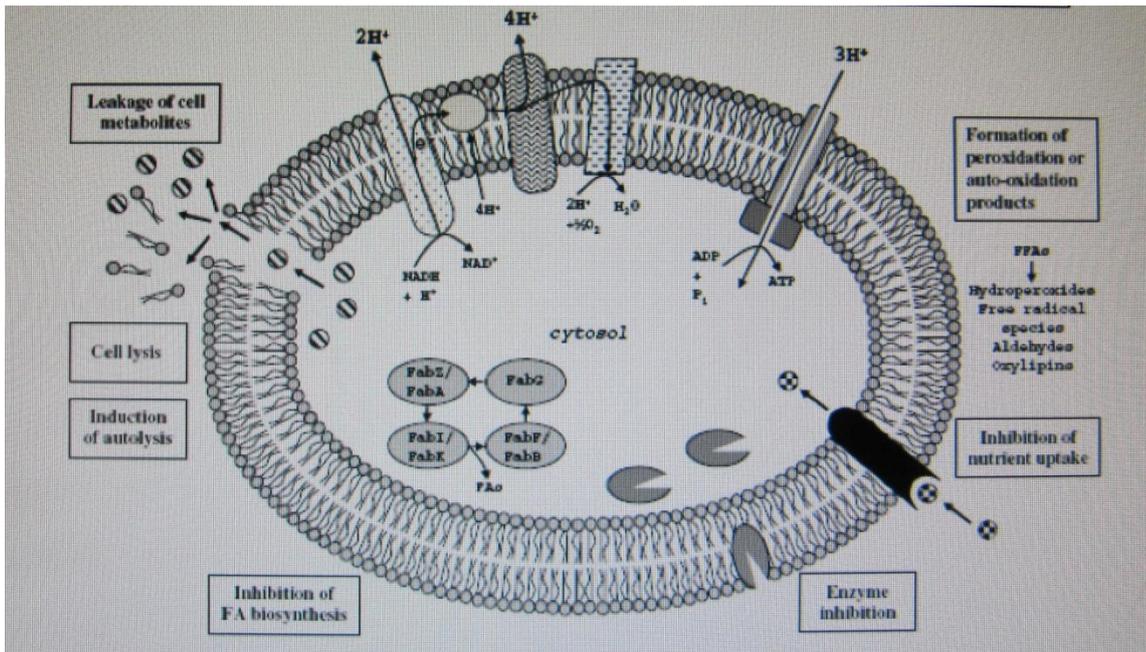
Il MIX 557 ha dimostrato di poter essere utilizzato sulle lesioni umane con risultati uguali, e spesso superiori, a tutti i presidi e medicinali avanzati attualmente esistenti. Il MIX 557 viene completamente assorbito dai tessuti lesionati coordinando e regolando sin dalle primissime applicazioni la reazione infiammatoria acuta e le successive fasi del processo cicatriziale

(formazione del tessuto di granulazione e riepitelizzazione). I sintomi di dolore acuto che accompagnano le ferite sono principalmente dovuti alla reazione infiammatoria iniziale che, in caso di infezioni, persiste fino a che non si debella l'infezione. La combinazione dell'effetto barriera contro i batteri presenti nell'ambiente (specie nelle condizioni igienico-sanitarie carenti o inesistenti) e dell'effetto antidisidratativo sulla rete vascolare e sulle cellule che stanno riparando la lesione, consentono il rapido passaggio dalla prima fase (quella dolorosa e infiammata) alla fase del tessuto di granulazione, non dolorosa e ricostruttiva. Il risultato è una migliore formazione di fibre connettivali collagene con recupero massimo dell'elasticità cutanea e con massima qualità della cicatrice finale. La composizione ricca in acidi grassi (Free Fatty Acids – FFAs) del medicamento a contatto con il letto della ferita consente, inoltre, un efficace sequestro dei radicali liberi che si formano durante i processi infiammatori riparativi e/o ricostruttivi. La lipoperossidazione dei FFAs al posto dei lipidi di membrana presenti sulle superfici cellulari determina un'ulteriore protezione delle cellule responsabili del processo cicatriziale.

La letteratura riferisce che gli FFAs mono e poli insaturi sono dei potenti agenti antimicrobici(144,145). Essi sono la componente principale dei lipidi prodotti dalle ghiandole adipose della pelle, sono composti che si sono evoluti nella scala zoologica con la funzione di protezione della cute dalle aggressioni batteriche, sono presenti sia nel mondo animale che vegetale (Omega 3, Omega 6).

Lo spettro di azione antibatterico dei cis-FFAs (acidi grassi a catena medio-lunga saturi ed insaturi) è molto ampio ed ha una modalità di azione non specifica: effetto di disgregazione del doppio strato lipidico della membrana cellulare batterica analoga all'azione svolta dai free fatty acids presenti sull'epidermide della maggior parte dei mammiferi, uomo compreso con funzioni antimicrobiche.

Si riportano le immagini del meccanismo di azione dei FFAs (Free Fatty Acids) riportata nell'articolo di Desbois and Smith (2010) (145) e la rappresentazione grafica dei più comuni acidi grassi di cui sono state riscontrate attività antimicrobica.



L'effetto antimicrobico di 1 Primary Wound Dressing® per uso umano, è stato dimostrato da un recente studio sulle ustioni su pazienti pediatrici. 1 Primary Wound Dressing® utilizzato come dressing primario è efficace nel trattamento delle ustioni di secondo grado senza necessità di associare antimicrobici/disinfettanti istolesivi, determinando così la guarigione delle lesioni nei tempi fisiologici di tre settimane e riducendo il dolore di base e alla medicazione, con notevole sollievo dei pazienti trattati (146) e riduzione del rischio di sviluppo di cheloidi post cicatriziali in popolazioni ad alta incidenza di questa patologia.

pracure

An experience with paediatric burn wounds treated with a plant-derived wound therapeutic

- **Objective:** To observe the efficacy of a plant-derived wound dressing (1 Primary Wound Dressing®), a mixture of hypericum and neem oil, in different types of paediatric burns.
- **Method:** A retrospective review was conducted over the complete healing course of 9 paediatric patients with a mean age of 8.17±3.35 (1–11 years), presenting mixed, partial or full-thickness burns. The treatment applied by the wound care specialist consisted of daily cleansing of the wound with a saline solution and application of 1 Primary Wound Dressing on the whole wound surface. There was no application of a secondary dressing. The time to heal, wound size, ease of handling, pain and complications were recorded. Procedural and background pain were observed in six of the patients older than 5 years (mean age 9.6±2.39, range 8–11 years). Due to the small number of patients examined during the period studied, it was not possible to perform statistical analyses.
- **Results:** The mean wound size was 50.76±48.32cm² (4.63–132.0cm²). A rapid induction of granulation tissue and re-epithelialisation was observed. Time to complete healing was 16.6±4.69 days (10–22 days). No complications related to wound infection was observed. The 6 patients older than five years reported a strong relief of pain, from an initial value of 7–8 out of 10 to 0 out of 10 within the first week of treatment. This remained at the 0 out of 10 level during the second and third weeks of treatment.
- **Conclusion:** This retrospective, non-controlled examination suggests that 1 Primary Wound Dressing could be an effective therapy for the treatment of burn wounds, with benefits including pain reduction and simplicity of use. Further evaluations with a larger population are required to document the effectiveness of this plant-derived wound dressing in a controlled fashion.
- **Declaration of interest:** There were no external sources of funding for this study. F. Carnevali is a researcher and co-inventor of 1 Primary Wound Dressing®.

paediatric burns; secondary intention healing; wound spray; neem oil; hypericum oil

In Bolivia, burns are the second most common cause of accidents in children. Statistically, most burns are the result of hot water scalding, especially in small children under five. This situation is very common in Bolivia and also other parts of the world,^{1,2} where families live in a single space that constitutes as a kitchen, bedroom, bathroom and living room, thus increasing the accessibility of many dangerous objects which can burn a child (i.e. hot water, free flames, gasoline, electricity). Burns, if not properly treated, can lead to various complications^{3–5} including death (lethal infections), severe functional limitations and disfigurement, especially in children in poor living conditions.

In the Paediatric Burn Department at Viedma Hospital, Bolivia, the degree of burn is clinically assessed initially by an experienced burn surgeon and it is monitored and re-examined during the following weeks to reassess the burn depth and identify the best treatment for each patient. This is consistent with many studies,^{2,4,5} especially where dedicated instruments such as Laser Doppler Imaging (LDI)^{6–8} are not available.^{2,4}

The treatment of first degree and partial thick-

ness burns lasts from one week to 10 days, as recommended by many studies.^{4,6,9,10} The typical burns protocol at the hospital involves the application of hydrogel (Aquapel, containing chitosan and polyaminopropyl biguanide) daily as a primary wound dressing and to leave it on the wound as long as possible without any secondary wound dressing. In the case of partial/full-thickness and third degree burns, which heal in three weeks to 30 days or more, when there are complications, escharotomy is performed under sedation in the operating theatre.^{4,6,9,10} The wound surface is then cleansed daily with a saline solution and a local silver sulfadiazine cream (SSD) mixed with lidocaine (Quemacuran-L, INTI, Lima, Peru) is applied twice a day, or chitosan and polyaminopropyl biguanide once a day as the primary wound dressing. Two weeks after the trauma, based on a re-assessment of the residual wound surface area, the burn surgeon decides whether to continue the dressing therapy for secondary intention healing or to perform a homologous skin graft. In this context, one should bear in mind the widely reported risk of developing a keloid reaction and/or hypertrophic burn scars, which is closely related to the

S. Mainetti, MD, DM Specialist in Anesthesiology and Emergency Medicine
F. Carnevali, PhD, DM Researcher, 1 Santo Spirito Hospital, Rome, Italy
 2 ENEA Casaccia Research Centre, Rome, Italy
 Email: fcarnevali@enea.it

We thank the Head of Viedma Hospital Dr. Romero Carizzo and his staff for their approval and collaboration.

681

JOURNAL OF WOUND CARE VOL 22, NO 12, DECEMBER 2011



Ma questo effetto antimicrobico era stato già riferito in occasione di una comunicazione a Congresso da Carnevali et al (EWMA 2011) in cui una paziente con ulcera a gambaletto, persistente da oltre 17 anni e colonizzata da oltre due anni da *Acinetobacter baumannii* e *calcoaceticus*, entrambi multi-resistenti, aveva mostrato una variazione della popolazione batterica residente da multi resistente a sensibile dopo un mese di trattamento topico con il medicamento, per cui si è potuto procedere al trapianto di cute sull'intera ulcera con un successo di attecchimento del 100%. Di seguito si riporta l'abstract presentato al suddetto Congresso del 2011.

Case Report accettato al congresso EWMA, Bruxelles 25-27 maggio 2011

CASE REPORT: WOUND BED PREPARATION PRIOR TO SKIN GRAFTING, ON A MULTI-RESISTANT BACTERIAL CONTAMINATED, 17 YEARS OLD LEG ULCER, USING A PATENTED INNOVATIVE TOPICAL REMEDY MIX-OIL

Carnevali F.*, Capizzi R.**, Sturla M.*** and van der Esch S.A.*

*Enea, Biorad Rab Department, Rome Italy

**Catholic University, Dermatological Department, Rome Italy

***Catholic University, Plastic Surgery Department, Rome Italy

Aim of the work was to prepare the wound bed of a leg ulcer contaminated by multi-resistant bacteria to obtain a good rate of graft attachment. Methods: The case reports of a 67 years old female patient suffering a 17 years old, chronic ulcer (372,35 cm²), contaminated by multi-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* and *baumanni* in the last 2 years, treated with topical antibiotic and antiseptic applications. The last topical antibiotic treatment administered (daily colimicina/two weeks) was ineffective as were the previous ones. In order to obtain a good wound bed preparation, a daily treatment with the patented MIX-Oil remedy soaked gauze (30 days) started. Then a topical antibiotic treatment was administered (daily rifamicina/two weeks). At the end of topical antibiotic treatment the skin graft, using autologous skin from ipsilateral thigh with MESH method was performed. Results and Discussion: After two weeks of the MIX-Oil treatment a healthy granulation tissue formed on the whole ulcer surface also causing a deep and persistent detersion effect. After one month, the swab culture from the leg ulcer detected an *Acinetobacter* sensitivity versus all *in vitro* tested antibiotics but piperacillina and amoxicillina. Rifamicina daily applied for next two weeks determining the sterilization of the whole ulcer surface. The graft with MESH method had a 100% success rate. The 12 month follow up did not show any deterioration of the skin graft. Discussion: The remedy eliminated the multi-resistant bacterial population and prepared the wound bed for a successful skin graft.



Questo effetto antimicrobico era stato osservato anche in precedenza quando ancora il medicamento MIX 557 non aveva una veste commerciale ed era in fase di sperimentazione. Infatti come si evince dall'abstract presentato ad un precedente Convegno EWMA (Glasgow, 2007) si era notato che trattando un'ulcera infetta da oltre un milione e mezzo di Unità Facenti Colonia (UFC) di *S. aureus*, entro tre giorni dal trattamento, si riscontrava una riduzione drastica e duratura della carica microbica di superficie pari a 4.000 Unità Facenti Colonie (UCF) che non corrispondono più ad una infezione in corso, ma ad una normale e controllabile "colonizzazione" della superficie lesa. La diminuzione della colonizzazione batterica era accompagnata anche da riduzione del dolore causato dalla persistenza dell'infiammazione, a dimostrazione che il controllo della carica batterica permette alla lesione di procedere verso la fase di granulazione con riduzione del dolore infiammatorio.



CASE REPORT: SKIN ULCER TREATMENT BY MIX 557 THERAPY

Giovanni Mosti, Maria Letizia Iabichella

Clinica Barbantini, S.O. Angiologia, Lucca, Italy

EWMA, Glasgow 2007

Aim: Reporting the healing process of a dorsal foot ulcer caused by osteomyelitis of the astragalus-scapoides articulation in a 67 years old female affected by HCV related Cryoglobulinemia. The patient was treated with a new dressing "MIX 557" (Patent PCT/ IT/2005/000454) consisting of plant derived substances -Neem (*Azadirachta indica*) and St John's Wort (*Hypericum perforatum*)- which has both healing and bactericidal properties.

Method: Wound area and depth were measured by computerized planimetry and by Visitrack depth respectively. A semi-quantitative microbiological analysis at the level of the ulcerous tunnel was performed prior and 3 days after start of treatment. Pain was monitored using Visual Analogical Scale (VAS: range 0 – 10). Daily treatment was carried out plugging the ulcerous tunnel with a MIX 557 soaked gauze. The ulcer was covered with a polyurethane film in order to maintain the gauze in place.

Results: Before the MIX 557 treatment area and depth of the ulcer were 3,98 cm² and 10 mm respectively. After the first dressings an effective granulation tissue formed and completely filled the cavity leading to ulcer healing in 60 days. The bacterial burden fell from 1.500.000 CFU of *Staphylococcus aureus* to 4.000 CFU after 3 days of treatment. Pre-treatment pain ranked VAS 7, it was reduced to VAS 3 24 hours after treatment and disappeared 5 days later.

Conclusion: MIX 557 treatment seems to be effective for (i) stimulating the healing process, (ii) controlling bacterial infection, (iii) controlling pain of a complicated ulcer in a HCV related Cryoglobulinemia affected patient.

Recentemente è stato effettuato uno studio preliminare sulla utilizzazione del medicamento in veterinaria per il trattamento delle piodermiti del cane che è stato oggetto di una tesi di laurea nel marzo 2014 presso la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi di Perugia (147).

Come riferito dalla letteratura, il trattamento di elezione delle piodermiti sia superficiali che profonde è la somministrazione sistemica di antibiotici per periodi prolungati da proseguire per 2-4 settimane dopo la scomparsa della sintomatologia clinica, accompagnato da trattamenti topici

disinfettanti (148,149, 150, 151). Pochissimi autori (152) riportano risoluzione terapeutica in meno di 40 giorni utilizzando antibiotici (in questo articolo è riportato l'Orbifloxacin). E' noto però che questa utilizzazione prolungata porta allo sviluppo di ceppi di germi resistenti agli antibiotici che non possono più essere debellati, in un circolo vizioso che comporta un progressivo aggravamento delle condizioni cliniche dei pazienti che sempre più frequentemente vanno incontro a recidive via via sempre più gravi e irrisolvibili (153, 154, 155,156, 157, 158, 159, 160,161). La selezione di ceppi patogeni resistenti riguarda sia l'agente eziologico delle piodermiti vale a dire *Staphylococcus* spp (*intermedius*, *aureus*, ecc.) (162, 154,163,164) che la flora microbica saprofito normalmente residente nell'intestino, specificamente *Escherichia coli*, ma anche *Klebsiella* o *Enterococchi* o *Pseudomonas* e *Serratia* (165, 166,167). Questo ha una gravissima ricaduta non solo in campo veterinario, come sottolineato dagli autori previamente citati, ma anche in campo umano, la cui selezione e diffusione di ceppi gram negativi – multi resistenti sta diventando un problema planetario di difficilissima soluzione e grande preoccupazione sociale (168, 169, 170, 171, 172, 173,174).

La possibilità di tenere a bada e/o risolvere per via terapeutica patologie sostenute da batteri, come le piodermiti, senza innescare processi negativi come l'antibiotico resistenza, è fortemente auspicabile e desiderabile, ma attualmente di difficilissima realizzazione vista l'estensione del fenomeno piodermite e l'assenza di alternative alla utilizzazione degli antibiotici per il controllo di dette patologie (174).

Le piodermiti ed il loro prolungato trattamento terapeutico a base di antibiotici stanno sostenendo ed amplificando il problema della antibiotico-resistenza, specie se non si riuscirà a trovare soluzioni alternative per il trattamento di questa diffusissima patologia della cute del cane.

I risultati di questo studio preliminare, retrospettivo e senza controllo, sembrano rispondere perfettamente a questa necessità di limitare e/o evitare l'utilizzo degli antibiotici. Il medicamento ONE VET (corrispettivo veterinario di 1PWD®) sembrerebbe rispondere efficacemente all'esigenza di risolvere le piodermiti del cane in tempi rapidi e senza impiego di antibiotici, in tempi notevolmente inferiori a quelli riferiti dalla letteratura esaminata o simili alla letteratura in cui la patologia si è risolta più velocemente con utilizzo di antibiotici fluorochinolonici (152) . Questo significa che se, anche si dovessero avere recidive nello stesso paziente, per persistenza dei fattori scatenanti, quali allergie o intolleranze alimentari, predisposizioni genetiche e di conformazione della cute, il trattamento con ONE VET porterebbe a risoluzione il problema in tempi

notevolmente inferiori a quelli osservati con le terapie convenzionali e soprattutto non causerebbe nessuno strascico collaterale come la selezione di ceppi resistenti agli antibiotici.

Come nei case report appena citati, anche in questo studio sulle pododermiti del cane è stato osservato un abbattimento della carica microbica sostenuta da *Staphylococcus aureus*, parzialmente resistente agli antibiotici, senza utilizzazione di terapia antibiotica, sistemica o locale. Purtroppo in nessun altro dei 10 casi presentati era stato possibile effettuare indagini microbiologiche che potessero confermare quanto osservato in umana e in quest'unico caso testato.

In questo studio, la conferma dell'azzeramento della carica microbica responsabile della sintomatologia e del quadro clinico e della evoluzione positiva delle lesioni trattate con ONE VET verso la fase di granulazione, è stata dedotta dalla **scomparsa della compulsione a grattarsi nell'arco di 24-48 ore** (sintomo che indica la persistenza della infiammazione e quindi dell'infezione e che viene perfettamente controllato dal trattamento topico con ONE VET), dalla **riduzione del grado di essudazione sin dai primi giorni di trattamento** (l'essudazione superficiale è sintomo che indica la persistenza di infiammazione/infezione e quindi la sua riduzione è indicatore della ripresa della permeabilità vascolare fisiologica per scomparsa dello stato infiammatorio) e dalla **riepitelizzazione dell'area lesionata** (la riepitelizzazione indica che il processo di riparazione è costante e conseguente ad una granulazione fisiologica, per cui si deduce che infezione e/o infiammazione sono scomparse).

Sicuramente sono necessari altri studi in cui sia effettuata la caratterizzazione microbiologica durante il decorso della terapia, per confermare i risultati di questo studio preliminare. E' comunque incoraggiante l'osservazione che sia in umana che in veterinaria le lesioni della cute possono essere efficacemente trattate senza dover necessariamente ricorrere alla somministrazione di antibiotici evitando al contempo l'uso di disinfettanti/antimicrobici per uso topico notoriamente istolesivi.

Attività sperimentale in vivo del medicamento MIX 557

Per la dimostrazione degli effetti del medicamento MIX 557 i ricercatori/inventori dell'Enea in collaborazione con le Facoltà di Medicina Veterinaria di Bari e di Matelica hanno condotto una sperimentazione (143) nella quale sono state impiegate 5 pecore di circa 50 kg di peso corporeo sulle quali si è proceduto all'exeresi di quattro tasselli cutanei circolari del diametro di 6 cm nella regione lombare . Ogni lesione di ciascuna pecora è stata trattata con le diverse componenti del medicamento MIX 557 (neem e iperico separati) con il MIX 557 completo mentre il quarto tassello è servito da controllo ed è stato trattato solo con disinfettante a base di amuchina al 5%. La scelta di utilizzare un blando disinfettante nasceva dall'esigenza di avere un controllo che non andasse incontro a complicazioni infettive che avrebbero alterato i tempi di cicatrizzazione e compromesso la possibilità di confronto con i tasselli trattati con il medicamento in toto o con le sue componenti separate. Da ogni tassello, previa adeguata sedazione degli animali, sono state effettuate biopsie settimanali sulle quali sono stati effettuati esami istologici e immuno-istochimici relativi ai processi cicatriziali.

In particolare, su ogni campione bioptico sono stati valutati:

- ✓ La morfologia del tessuto e dei processi riparativi tramite colorazione H&E di routine
- ✓ Istochimica tricromica Mallory, Van Gieson per lo studio dei processi di connettivizzazione
- ✓ Immunoistochimica per i seguenti markers:
- ✓ Espressione Epidermal Growth Factor (EGF)
- ✓ Espressione Fibroblast Growth Factor (FGF)
- ✓ Espressione Fattore VIII (conta dei microvasi)
- ✓ Espressione CD 31 (conta dei microvasi)
- ✓ Espressione CD 61 (platelet glycoprotein IIIa)
- ✓ Espressione pan-Cadherin (molecole di adesione per “restoring” dell'epitelio)
- ✓ Espressione di un pannello anticorpale per la fenotipizzazione dell'infiltrato infiammatorio e della risposta immunitaria (CD3, CD21, CD79, CD4, CD8, NK, CD68, CD25)

- ✓ Espressione di un pannello di citocheratine per la caratterizzazione dell'epitelio (Pancitokeratins)
- ✓ Espressione di un pannello di anticorpi per la valutazione dell'attività mitotica (PCNA, Mib-1)
- ✓ Espressione di un pannello di anticorpi per la caratterizzazione della matrice (metalloproteinas e inibitori, collagene di tipo I, II, III, IV e XIII)
- ✓ Valutazione citochine (TGF- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-12, IL-8, IL-6).

Ad intervalli settimanali mediante camera digitale sono stati effettuati i rilievi fotografici di tutti i tasselli con inserimento di un riferimento in centimetri che sono stati utilizzati per il calcolo della velocità di cicatrizzazione secondo l'equazione di Gilman. (24)

Questo studio ha dimostrato che:

- non ci sono state differenze significative nei tempi di cicatrizzazione dei tasselli cutanei in tutti i gruppi trattati, controllo compreso, mentre sono state evidenziate differenze individuali nella velocità di cicatrizzazione indipendentemente dal trattamento effettuato. Tre delle cinque pecore sperimentali hanno completato la cicatrizzazione dei tasselli in quattro settimane mentre le rimanenti 2 pecore hanno completato la cicatrizzazione dei tasselli in sei settimane. Nessun tassello ha presentato complicazioni infettive dimostrando che il medicamento MIX 557 e le sue componenti non compromettono il processo cicatriziale fisiologico ma consentono un decorso cicatriziale privo di complicazioni infettive/batteriche senza l'utilizzazione di disinfettati o antimicrobici;
- le migliori prestazioni cicatriziali sono state ottenute in maniera significativamente superiore solo nei tasselli trattati con il MIX 557 in toto, mentre le peggiori sono state riscontrate nei tasselli di controllo. I tasselli trattati con le diverse componenti del MIX 557 hanno presentato performance inferiori al MIX 557 completo dimostrando che dalla miscelazione delle due componenti si ottiene un prodotto adatto ad essere utilizzato in tutte le fasi del decorso cicatriziale. In definitiva il MIX 557, induce lo svolgimento in tempi fisiologici di un processo riparativo qualitativamente superiore, in cui sono favorite una maggiore vascolarizzazione del tessuto di granulazione, un'elevata produzione di collagene III, una ridotta fibroplasia e migliore qualità della cicatrice finale. La sperimentazione è stata oggetto di una tesi sperimentale nel 2010

e i risultati sono stati presentati al Congresso Nazionale Della Società di Chirurgia Veterinaria (SICV) del 2010.

Ulteriori Studi sono stati effettuati sull'uomo. Uno tra questi è lo studio effettuato da Severin Läubli (175), University Hospital Zurich, Switzerland President, Swiss Association for Wound Care (SAfW) nel 2012 in diversi ospedali Svizzeri dove sono stati analizzati ben 105 casi (37 ferite acute, 68 ferite croniche), dove il trattamento con 1 Primary Wound Dressing® ha favorito la guarigione di 63 lesioni su 105 (31 acute, 32 croniche).

CLINICAL, NURSING & PATIENT CARE

www.hospitalhealthcare.com/hhe

1 Primary Wound Dressing®: clinical experience

A novel wound dressing, formulated from natural oils, promotes effective healing, protects periwound skin and leads to an impressive induction of granulation tissue, even in deep wounds

Severin Läubli
University Hospital Zurich, Switzerland
President, Swiss Association for Wound
Care (SAfW)

In 2011, a novel natural primary wound dressing (1 Primary Wound Dressing®; Phytocelicals) based on Neem oil and St John's Wort oil was introduced to the Swiss wound care market. In India, the Neem tree is one of the most important plants used in traditional medicine and is sometimes referred to as 'Sacred Tree' because all parts of the plant are used for the treatment of a variety of diseases. St John's Wort plays a central role in Western traditional medicine and is widely known as a herbal treatment for depression (a different extract of the plant is used in the 1 Primary Wound Dressing®). This novel, innovative product has received a CE Mark in the European Union.

Mode of action

The wound healing effects are brought about by the oil film that is created on the wound and the surrounding skin and the fatty acids present in the oil. The product:

- exerts an antimicrobial effect
- protects the skin and supports a healthy skin barrier function and
- enables a balanced moist environment obtained by the semi-occlusive layer the oil layer creates.

Cell proliferation is activated and despite the moist environment bacterial

Table 1: Hospitals participating in the case reports

Hospital	Location
University Hospital Zurich	Zurich
Bern University Hospital	Bern
University Hospital Basel	Basel
Aarau Cantonal Hospital	Aarau
Bellvue Veins clinic	Kloten/Zürich
Wald City Hospital	Zürich
Laufen Cantonal Hospital	Laufen
Nursing Home Bichhof	Luzem

load remains under control because of the antimicrobial effect. In addition the oil layer prevents the secondary dressing from adhering to the wound, thereby preventing damage to the granulation tissue during dressing changes, which leads to improved epithelisation and reduced pain.

Clinical experience

Clinicians and wound experts from a number of Swiss hospitals generated 105 case reports from patients who had been treated with the novel wound therapeutic

Table 2: Summary of the case reports

Wound type	Number of cases
Post-surgical wounds	25
Ulcers/sores	35
Diabetic foot	19
Trauma	7
Diabetic foot ulcer	4
Other	20
Wound of unknown = 5, fibrin covered = 3, wound of unknown = 2, CE sample = 1, other = 11	

(Tables 1 and 2). The 105 cases are divided into 37 acute and 68 chronic wounds with an average patient age of 70 years (female: 51 years; male: 54 years; standard deviation ±10). The patients had the typical concomitant diseases associated with their age and primary diagnoses. Table 3 summarises the important parameters for the three most prevalent types of wound in the case studies.

“Wound healing is brought about by the oil film and fatty acids”

Results

Treatment duration and wound closure

- The average previous treatment duration was five months
- The average treatment duration with 1 Primary Wound Dressing® was two months
- The treatment with 1 Primary Wound Dressing® led to wound closure in 65 of 105 patients (acute: 31, chronic: 32). By the time of the evaluation the treatment of nine cases was still ongoing. The treatment did not result in wound closure in 24 cases over a treatment period of up to 12 weeks.

HHE 2012 | 001

Table 2: Summary of the case reports

Wound type	Number of cases
Postsurgical wounds	25
Ulcus cruris	30
Decubitus	19
Trauma	7
Diabetic foot ulcer	4
Other	20 ¹

¹Parchment skin = 3; fibrin removal = 3;
wound dehiscence = 2; EB simplex = 1; other = 11

Table 3: Important parameters for the three most prevalent wound types of the survey

	Postsurgical wounds	Ulcus cruris	Decubitus
Number of cases	25	30	19
Age (years) ¹	69 ± 17	72 ± 14	79 ± 10
Previous treatment duration (days) ¹	23 ± 34	236 ± 125 ²	116 ± 111 ²
Treatment duration with 1 Primary Wound Dressing [®] (days) ¹	47 ± 33	68 ± 40	80 ± 49 ³
Cases with wound closure	20 ⁴	10 ⁵	15 ⁶
Cases with accelerated granulation if compared with the clinical experience of the treating specialist	16 (64%) ⁷	11 (37%)	17 (89%)
Cases with a reduction of the macerated wound area after 50% of treatment	0/0	4/6	2/3
Cases with pain reduction of > 50% after one week's treatment	1/10 ⁸	9/18	10/16
Adherence of secondary dressing	2	4	0

¹ Average and standard deviation
² Limitation of previous treatment duration to maximum of one year for the cases with a value > one year
³ One extreme case with a treatment duration of 300 days was not included in the calculation
⁴ By the time of the evaluation the treatment of four cases was still ongoing. The treatment was terminated in one case owing to a possible allergic reaction
⁵ By the time of the evaluation the treatment of four cases was ongoing. The treatment did not result in wound closure in nine cases and was stopped in seven cases for different reasons (pain, surgical intervention, possible allergic reaction)
⁶ By the time of the evaluation the treatment of one case was still ongoing. The treatment did not result in wound closure in one case. Two patients died during the treatment (unconnected to the therapy)
⁷ Data are missing for nine cases
⁸ Five of 10 patients had initial pain of >2 (scale: 1–10)

In questo studio è stato evidenziato che in 57 casi su 105 (54%) la fase di granulazione è stata indotta più velocemente rispetto ai risultati ottenuti in altri recenti studi clinici, è stato registrato un notevole miglioramento della cute peri-lesionale e osservato che l'applicazione del 1 Primary Wound Dressing[®] promuove la rimozione di fibrina.

Un secondo studio (176) ha dimostrato che si ottiene una perfetta guarigione con spettacolare induzione di tessuto di granulazione anche sulle escissioni di tumori cutanei a livello del cuoio capelluto. Lo studio retrospettivo effettuato su pazienti volontari conclude: Questo studio retrospettivo suggerisce che 1 Primary Wound Dressing[®] è molto semplice da usare, sicuro ed

efficace. Può rappresentare una potenziale terapia per il trattamento delle lesioni del cuoio capelluto anche per lesioni con osso esposto.



Post-surgical scalp wounds with exposed bone treated with a plant-derived wound therapeutic

- **Objective:** To evaluate the efficacy of a plant-derived wound dressing, a mixture of hypericum oil (*Hypericum perforatum*) and neem oil (*Azadirachta indica*), in scalp wounds with exposed bone.
- **Method:** A retrospective review was conducted of all patients presenting with scalp wounds with exposed bone following the excision of skin tumours and treated with a plant-derived wound dressing (1 Primary Wound Dressing; Phytoceuticals AG), from January to July 2011. Time to healing, wound size, area of exposed bone, ease of handling, pain and complications were evaluated.
- **Results:** Nine consecutive patients were analysed retrospectively. The patients' mean age was 81.2 ± 8.5 years (63–90 years), with a mean wound size of $13.2 \pm 6.8 \text{ cm}^2$ ($0.4\text{--}22.6 \text{ cm}^2$) and $6.8 \pm 6.5 \text{ cm}^2$ ($0.3\text{--}20.7 \text{ cm}^2$) of exposed bone. The time to complete healing by secondary intention was 4–20 weeks. A rapid induction of granulation tissue was observed, which covered the entire exposed bone surface in six out of nine cases (67%) after 4 weeks, and showed a reduction in the mean area of exposed bone of 95%. Dressing change was easy and without pain and there were no complications.
- **Conclusion:** This retrospective, non-controlled analysis suggests that ONE is a very simple to use, safe and potentially effective therapy for the treatment of scalp wounds with exposed bone.
- **Declaration of interest:** There were no external sources of funding for this study. The authors have no conflict of interest to declare.

scalp wounds; exposed bone; secondary intention healing; wound spray; neem oil; hypericum oil

S. Lüscherli,¹ MD;
J. Hafner,² MD;
C. Wehrmann;¹
L.E. French,¹ MD;
T. Hunziker,² MD;
1 Department of
Dermatology, University
Hospital of Zurich,
Zurich, Switzerland
2 Department of
Dermatology, University
Hospital (Inselspital),
Bern, Switzerland
Email: severin.luscherli@
usz.ch

Tumours of the scalp, such as squamous cell carcinoma and dermal sarcoma, which require surgical treatment, are becoming increasingly common in an elderly patient population.¹ Surgical treatment often creates large defects that need to be covered with flaps, skin grafts or left to heal by secondary intention.

Healing by secondary intention is a good treatment alternative in cases where the periosteum remains intact. However, if the periosteum has to be removed, or if it dries out in the healing process of a skin graft or flap, wounds with exposed calvarial bone develop, which show no, or very slow, granulation tissue formation and, therefore, are almost refractory to healing by secondary intention.²

Current conservative treatment options to enhance healing by secondary intention typically involve a moist wound-healing environment.³ The primary dressings that enable moist wound healing are hydrocolloids, hydrogels, alginates, foam and Hydrofiber dressings, and paraffin gauzes.

Even with the correct moisture balance, most wounds with exposed bone do not heal and require advanced treatments, such as bioengineered skin substitutes, surgical treatment or negative pressure wound therapy (NPWT) in combination with skin grafts.⁴ There are two common surgical options. The first consists of establishing a connection between the inner bone structures and the surface by drilling

holes in the tabula externa,⁵ through which granulation tissue can expand. In the second, the tabula externa is sanded, in order to obtain capillary bleeding, or removed and the resulting defect can be covered with a dermal substitute, such as a dermal regeneration template or a split-thickness skin graft.^{6,7}

The major disadvantages of these surgical treatment options are the need for general anaesthesia, thus excluding a proportion of this often elderly and medically compromised population, and the high costs of the inpatient surgical intervention, as well as of other advanced therapies, such as tissue-engineered skin substitutes or NPWT, which may be applied concurrently.

Recently, a new plant-derived wound therapeutic was introduced to the Swiss market (1 Primary Wound Dressing [ONE]; Phytoceuticals AG). It consists of a mixture of hypericum oil (*Hypericum perforatum*) and neem oil (*Azadirachta indica*), designed to create a moist wound healing environment, with the oil layer preventing the secondary dressing from adhering to the wound. Furthermore, it is thought to have an antimicrobial effect,⁸ and promotes the regeneration of the epidermis.

Due to the simple mode of application (spray) and the broad mode of action, it is indicated in the treatment of scalp wounds with exposed bone, with the intention to find an effective alternative to the existing treatment options. This study was designed to

Un ulteriore studio è stato condotto sulla utilizzazione di 1PWD® spray per la cicatrizzazione per seconda intenzione di cisti pilonidali escisse chirurgicamente. Questo studio retrospettivo conclude che lo spray 1Primary Wound Dressing® è una medicazione non-touch, maneggevole ed efficace per la cicatrizzazione per seconda intenzione sia di piccole che di grandi Sinus Pilonidali.

Pilonidal Sinus Wounds: Secondary Intention Healing with a plant-based wound therapeutic

A. Lenz¹, MD, B. Herrmann², MD, U. Illien³, W. Herzog⁴, MD, U. Diener⁵, MD

¹ Department of Surgery, Schwyz Cantonal Hospital, Schwyz, Switzerland

² Department of Surgery, Lucerne Cantonal Hospital, Wolhusen, Switzerland

³ Department of Surgery, Regional Hospital Surselva, Ilanz, Switzerland

SUMMARY

Objective: To evaluate the effectiveness of a plant-derived wound dressing, a mixture of Hypericum and neem oil (ONE), in secondary intention healing of Pilonidal Sinus Wounds.

Method:

21 consecutive patients with a pilonidal sinus wound following a surgical excision were analysed retrospectively. Time to healing, time to return to work, recurrence rate, ease of handling, pain and other complications were evaluated.

Results: The 21 patients (15 male, 6 female) with a mean age of 26 years (20 - 36) had pilonidal sinus wounds with a mean wound length of 4.6cm (2.5cm - 10cm), a mean wound width of 2.4cm (0.5cm - 5cm), resulting in a mean wound size of 9.4cm² (1.0cm² - 23.7cm²), calculated with the ellipse method. The wounds had an average depth of 2.8cm (1.2cm - 7cm). The average time to complete healing by secondary intention was 52 days (35 days - 119 days). The application of ONE led to wound closure in all wounds. The average time to return to work was 15 days. Dressing change was easy and without pain and there were no infections or other complications. After an average of 125 days (0 days - 264 days) after wound closure the recurrence rate is 0%.

Conclusion: The results of this retrospective non-controlled analysis suggests that the plant-derived wound spray ONE is an easy to handle, clinically efficient and cost-effective non-touch therapy for the secondary intention healing of small to large pilonidal sinus wounds. Further studies are required to document the effectiveness of this wound therapeutic in a controlled fashion.

DECLARATION OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

LIMITATIONS

Even though the sample size represents the typical age and gender pattern described in literature the number is small. The data is analyzed retrospectively and indirectly compared with published data. Even though the characteristics of the wounds in this study are similar to those reported in other published trials the interpretation is challenging. Despite this, the results compare favorably with those from literature.

KEYWORDS

Pilonidal Sinus; secondary intention healing; wound therapeutic; Neem oil; Hypericum oil

INTRODUCTION

Pilonidal disease is a chronic infection of the skin in the region of the buttock crease. It is thought that the condition results from a reaction to hairs embedded in the skin, commonly occurring in the cleft between the buttocks. The disease is 2.2 times more common in men than women (Sondena et al, 1995) and frequently occurs between puberty and age 40, with a peak at 19 years of age in females and 22 year in males (Clothier and Haywood, 1984). Familial disposition (38%), local trauma (34%), overweight (37%) and obesity (13%) seem to be contributing factors to pilonidal disease (Sondena et al, 1995). Even though pilonidal sinus disease was first described in 1847 (Anderson, 1847), the origin of pilonidal sinus disease is not yet fully understood. Two theories, the 'acquired theory' and the 'congenital theory' have emerged as possible explanations (Bascom, 1980; Bascom, 1983; Chamberlain and Vawter, 1974).

Many different surgical and non-surgical treatment techniques have been advocated and no technique has evolved as the ideal or widely accepted method. Surgical procedures vary from unroofing the sinuses to excision and possible closure with flaps (Khalid, 2001) with time to wound healing, surgical site infection rates, recurrence rates, time to return to work, patient

Il seguente studio effettuato presso una casa di cura per anziani ha dimostrato che 1 Primary Wound Dressing® è semplice e salubre da usare per il trattamento topico delle ferite difficili ed ha un ottimo rapporto costo-beneficio.

Non-healing wounds under community care successfully managed with a simple to use natural oil-based spray dressing.

A review of heterogeneous case studies of non-healing wounds.

Dr. Christian Weber¹ Senior Surgeon, Dr. Mittermeyer¹ Assistant Surgeon, Dr. Sutter¹ Chief Surgeon - Frau Ursula Illien¹ Nurse Wound Specialist, Frau Dagmar Franz² Nurse Wound Specialist, Dr. Diego Mastronicola³ Dermatologist, Dr. Viscardo Gabbianielli⁴ Plastic Surgeon Dr. Emil Jurkovic⁵ Vascular Surgeon,

1. Regionalhospital Surselva - Switzerland, 2. Kantonsspital Olten Switzerland 3 Private Dermatologist, Italy, 4 Ospedale Concordia Rome - Italy 5 Ekamed s.r.o Nitra Slovakia.

Abstract:

Objective: To evaluate the efficacy of a plant-derived wound dressing (1 Primary Wound Dressing "ONE", Phytoceuticals Ltd.) from the clinicians' perspective on complex and /or non-healing wounds.

Method: Retrospective report by clinicians on complex and/or non-healing wounds selected by themselves in the normal course of care. Time to healing, ease of use, pain, peri-wound skin and complications were evaluated.

Results: Fifteen wounds of various aetiologies (on fifteen patients), were managed with ONE and a secondary (non-interactive) dressing appropriate to the wound condition. The patients' mean age was 64.8 (38-90 years) with thirteen wounds having a duration of between 60 days and 10 years, whilst two wounds, one post operative and one a gangrenous diabetic foot ulcer had duration of only 7 days. Six of the wounds healed in a period ranging from 25 to 56 days, the remaining nine did not heal but reduced in wound area from between 22% to 98% of their original size on commencement of treatment. No incident of maceration during the use of ONE was reported. Ten out of fifteen wounds had healthy wound edges at the close of treatment with ONE. Twelve patients under the prior dressing regime reported pain; six recorded decreasing pain scores during the treatment. Dressing change was easy and without pain and there were no complications.

Conclusion: ONE has a place in the healthcare practitioners portfolio as a simple and easy to use topical wound dressing which may offer a cost-effective and safe treatment option for complex and /or, non-healing wounds. Further structured research is warranted to confirm the clinical and economic efficacy of ONE for these wounds.

Nel settembre 2014 gli inventori del medicamento insieme ai veterinari delle strutture ospedaliere dei carabinieri a cavallo, dei corazzieri e dell'esercito hanno pubblicato i risultati ottenuti con il medicamento per uso veterinario sulle ferite acute del cavallo sia semplici che complicate da cheloide (177). Nel cavallo la complicazione cheloidea avviene prima della fase di epitelizzazione e comporta un grave ritardo della cicatrizzazione per arresto della fase di granulazione in fase iperproliferativa.

In questo studio è stato dimostrato che le lesioni acute del cavallo possono essere efficacemente trattate con il medicamento ONE VET come unico dressing primario e senza uso di disinfettanti/antimicrobici, ottenendo una elevata qualità della cicatrice finale anche nelle lesioni con tendenza allo sviluppo del cheloide. Lo studio ha anche dimostrato che il medicamento ONE Vet corrispondente allo stesso umano 1PWD®, in associazione al bendaggio semipermeabile, leggermente compressivo, è terapeutico nei confronti del cheloide facendolo regredire allo stato di granulazione fisiologica con ripresa della cicatrizzazione senza necessità di utilizzazione di

causticanti o di ricorrere alla resezione chirurgica ripetuta delle porzioni di tessuto di granulazione esuberante. Di seguito si riporta il titolo, l'abstract della pubblicazione e qualche immagine esplicativa estratta dalla pubblicazione.

Managing horse wounds either presenting or not with exuberant granulation tissue using an innovative wound dressing: A retrospective non-controlled study

Fiorella Carnevali^{1,*}, Marco Argentieri², Graziano Ippedico², Carlo Alberto Minniti³, Luigi Amodio², Luigi Mellano⁴, Stephen Andrew van der Esch¹

Abstract

Reasons for performing study: Because we used a different innovative protocol for treating equine traumatic wounds, it was decided to analyse retrospectively all the cases treated during the years 2005-2012. Objective: Evaluate the healing performances of traumatic horse wounds, either presenting or not with exuberant granulation tissue (EGT) or exposed bone, using an innovative plant-derived wound dressing and restricting the systemic antibiotic administration only to the first week after trauma. Methods: A retrospective analysis was conducted of all horses (n = 57) presenting with accidental wounds and treated with a plant-derived wound dressing. Classification of Wounds using COW score (Simple Wounds –SW- or Wounds presenting with Exuberant Granulation Tissue – EGT-W), Time To Heal (days), Epithelialisation Rate (cm/days), Health Of Wound score, Time of First Epithelium appearance (TFE), Cosmetic Aspect of the final Scar (CAS), ease of handling, pain and complications were recorded and evaluated. Results: COW score determined 32 Simple Wounds (SW) with mean size varying from 12,72±6.48 cm² (< 25 cm²), 50,76± 14,20 cm² (25 and 100 cm²) to 310,023±132,(> 100cm²) and 25 EGT-Wounds (EGT-W) with mean size varying from 12,90±4,51cm² (<25 cm²) to 62,76±26,55 cm² (25 and 100 cm²). The SW healed faster than the EGT-W showing significant differences in the evaluated parameters (58,06±39,44 vs 79±54,32 days) (SW=0,14±0,06 vs EGT-W 0,0742±0,0342 cm/day) and in the TFE (of 7 vs of 18 days). CAS showed no significant differences between SW and EGT-W both presenting high quality of final scar. The dressing was able to keep the EGT formation under control without using surgical resection. Conclusions: This retrospective non-controlled analysis confirmed that equine wound complicated by the EGT have a lower healing performance but the EGT formation can be kept under control with a high quality of final scar. The treatment is simple to use and safe; it enables to reduce the intake of antibiotic and consequently limiting the risk of onset of antibiotic/antimicrobial resistance.

Keywords

Horse Wound Healing, Exuberant Granulation Tissue, Proud Flesh, Keloid, Hypergranulation, Primary Dressing



Day 15 from trauma: aspect of the wound presenting with EGT formation



Day 45 from trauma: area reduction, regression of the EGT formation and presence of the bleeding phenomenon on the wound surface



Day 90 from trauma: area reduction and EGT regression



5 months from trauma: cosmetic aspect of the final scar

Figure 4. Case N. W49. bleeding phenomenon at the secondary dressing removal and cosmetic aspect of final scar on wound presenting with EGT formation.



Day 1 from trauma: Aspect of the wound. The lateral aspect of the tongue is visible.



Day 15: impressive formation of healthy granulation tissue and wound area reduction



Day 21: impressive wound area reduction and closure of the initial cheek laceration



Day 60: aspect of the final scar

Figure 7.Case N. W14. Traumatic bite wound with severe laceration of the cheek in a six months foal

6 PARTE SPERIMENTALE

Lo studio oggetto della presente tesi, è stato condotto in collaborazione con l'ambulatorio di chirurgia Vascolare del CTO di Roma diretto dal Prof. Maurizio Palombi e con la dottoressa Fiorella Carnevali, Medico Veterinario, primo ricercatore presso il Dipartimento Biorad-Rab del Centro Ricerche Enea Casaccia, co-inventore del brevetto, responsabile del rilevamento dati sui pazienti trattati che ha fornito il medicamento denominato 1 Primary Wound Dressing®, dispositivo medico di classe IIb, Marchio CE 0344. Lo studio ha lo scopo di verificare se anche le ferite acute di diversa origine, in pazienti umani, possono essere trattate efficacemente e senza rischi di complicazione infettive, con il protocollo "All in ONE" che prevede 1PWD® come unico dressing primario associato o meno a bendaggio protettivo, senza uso di disinfettanti/antimicrobici istolesivi, così come riferito dalla letteratura umana e veterinaria sull'argomento, sopra riportata.

6.1 Materiali e Metodi

Nel presente studio sono state trattate 59 lesioni acute di cui erano affetti 45 pazienti afferiti presso l'ambulatorio per le ferite difficili del CTO A. Alesini di Roma diretto dal Prof. Palombi Maurizio, chirurgo esperto in medicazione delle ferite difficili, durante gli anni 2013 e 2014. L'incongruenza tra il numero di pazienti (45) e il numero di lesioni (59) è giustificata dal fatto che alcuni pazienti riportavano più lesioni in distretti anatomici distinti. Il criterio di inclusione dei pazienti nello studio è stato la tipologia delle lesioni che potevano essere trattate con il protocollo terapeutico scelto entro tempi sufficienti alla conclusione dello studio. Sono state pertanto selezionate lesioni acute traumatiche spontanee conseguenti ad interventi chirurgici o per deiscenza destinate a cicatrizzare per seconda intenzione.

I pazienti afferivano all'ambulatorio dall'esterno nel caso di ferite traumatiche di diversa natura o dai reparti di chirurgia interne all'ospedale nei casi di deiscenze o guarigioni per seconda intenzione, non trattabili chirurgicamente.

6.1.1 Rilevamento dati

La registrazione dei dati del decorso di ogni lesione è stata effettuata utilizzando una tabella Excel dotata di tre sezioni: nella prima si registrano i dati del paziente, l'anamnesi e l'eventuale pregresso trattamento della lesione, nella seconda vengono registrati i dati e i trattamenti effettuati ad ogni visita e nella terza sono riportate le conclusioni e le osservazioni dell'operatore sanitario responsabile del paziente. In base ai dati registrati all'interno di ogni scheda sono stati estrapolati il Tempo di Persistenza della Lesione (TPL) prima dell'ingresso del paziente nel protocollo 1PWD® e la terapia convenzionale precedentemente applicata.

Riportiamo in seguito le tabelle utilizzate nel seguente studio:

Prima Sezione

CASE HISTORY

Date:	
INSTITUTION, PATIENT AND WOUND	
Institution:	CTO Andrea Alesini Roma
Medical practitioner:	dr. Palombi Maurizio
Responsible for wound treatment:	dr. Palombi Maurizio
Patient:	Female / male:
	Patient initials:
	Age:
Diagnosis on admission:	Diagnosis:
	Number of wounds:
Additional diagnoses and influencing factors:	Nutrient status (1:undernourished / 2:normal / 3:overnourished):
	Dehydration (Yes / no):
	BMI:
Chronic wound:	1:decubitus / 2:diabetic foot ulcer / 3:ulcus cruris / 4:post-surgical:
	Other:
	If ulcer cruris, 1:venous / 2:arterial / 3:mixtum
	Was a surgical intervention performed? (Yes / no)
	If yes, type and date:
	Location of chronic wound:
Acute wound:	1:abscess / 2:pilonidal sinus / 3:traumatic wound / 4:burn wound:
	Other:
	If traumatic wound, 1:abrasion / 2:cut / 3:bite
	If burn wound, degree and %TBSA
	Is a surgical intervention cause of the wound? (Yes / no)
	If yes, type and date:
	Location of acute wound:
Pain medication? (Yes / no)	Type:
WOUND THERAPY UNTIL NOW	
How long has the wound been present?	
First treatment? (Yes / no)	If no, how often recurrent:
Therapy site:	1:outpatient clinic / 2:GP / 3:specialist physician / 4:spitex / 5:nursing home / 6:self-treatment:
Dressing change:	Daily / 3x per week / 2x per week:
	Other:
Products/Therapies used:	Wound dressing:
	Wound edges / peri-wound skin:
	Secondary dressing:
	Other:
Pressure relief or compression if diab. foot, decubitus or ulcus cruris?	If yes, method:
Debridement:	Last debridement performed? (< / > 1 week)
	1:mechanic debridement / 2:sharp debridement / 3:surgical debridement (OP):

Seconda Sezione

DRESSING CHANGES

Patient initials:	
Female / male:	
Age:	

DATE	DRESSING CHANGE BETWEEN VISIT VISIT AT CLINIC		EVALUATION OF WOUND					
	Interval	By whom	Adherence of secondary dressing?	Wound size	Odour	Exsudate	Signs of infection	Intake of antibiotics
Date	- daily - 3/week - 2/week	- patient - home care - GP - nursing home	- No - Yes	- length - width - depth in cm	- normal - sweet - putrid	- dry - moist - wet	- No - Yes, which	- No - Yes

TODAY'S DRESSING CHANGE							
Wound cleansing		Debridement		Applied wound dressings			Duration
- No - Yes	Which product	- No - Yes	Which? - mechanic - sharp - surgical (OP)	Number of spray puffs of ONE	Which secondary dressing?	Other products	Minutes

PAIN			CHANGE IN WOUND DRESSING REGIMEN						COMMENTS
Since last dressing change	During dressing change	Pain medication	Stagnation of wound healing		Suspected allergic reaction	Result of further investigation	Stop treatment with ONE		
0-10	0-10	- No - Yes	- No - Yes	Since when?	- No - Yes	Result	- No - Yes	If yes, which alternative therapy	Comment

Terza Sezione

FINAL QUESTIONS

Date	
How do you describe the effect of 1 Primary Wound Dressing?	
How do you evaluate the handling of the spray?	
For which wounds do you consider 1 Primary Wound Dressing to be a suitable wound therapy?	
What is your overall impression of 1 Primary Wound Dressing?	

6. 1.2 Metodologia di rilevamento dell'aspetto e delle dimensioni delle lesioni

Ad ogni visita sono stati effettuati dei rilievi fotografici mediante fotocamera digitale. Ad almeno un lato della lesione è stato apposto un centimetro monouso (Fig. 6.1 e 6.2) contenente la sigla identificativa del paziente (costituita dalle iniziali del cognome e nome, età e sesso; esempio: Rossi Mario 50 anni sesso maschile = RM-50-M) e la data del rilevamento.

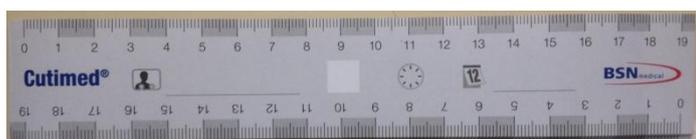


Figura 6.1

Figura 6.2



I rilievi fotografici oltre a documentare l'aspetto della lesione durante il periodo di trattamento sono serviti, per calcolare le variazioni di dimensioni della superficie lesa. Quando l'estensione della lesione copriva aree convesse, per cui il rilevamento fotografico non avrebbe permesso di calcolare correttamente le dimensioni, il rilevamento delle dimensioni è stato effettuato, previo ottenimento del consenso informato da parte del paziente, utilizzando membrane adesive sterili (Oper Film IHT) (Fig. 6.3 e 6.4) poste direttamente a contatto della lesione, sulle quali è stato poi tracciato il contorno della lesione (Fig. 6.5). In un secondo momento l'immagine ottenuta è stata riportata su di un foglio lucido (Fig. 6.6) e acquisita digitalmente inserendo il centimetro con la sigla e data del paziente, e processata come immagine digitale (Fig. 6.7).



Figura 6.3



Figura 6.4



Figura 6.5

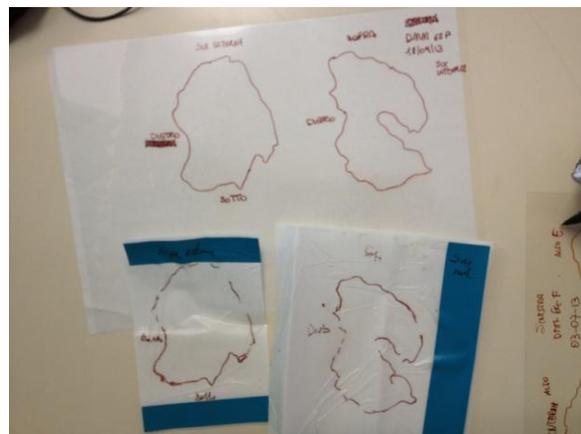


Figura 6.6

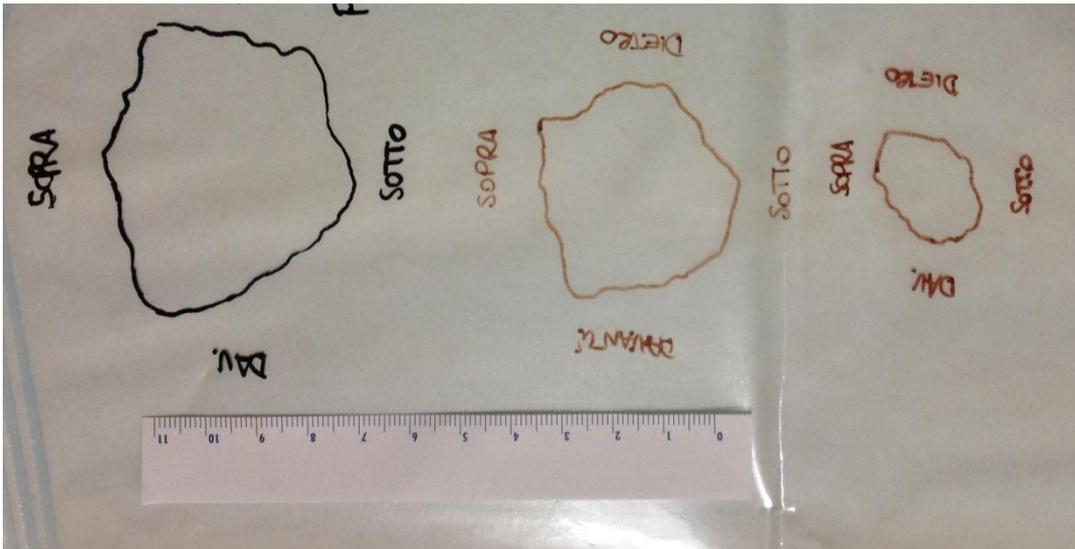


Figura 6.7

Sia le immagini digitali centimetrata che i profili disegnati su membrana sono stati processati mediante software Autocad 2005 (in licenza all'Enea) e sono serviti per calcolare area e perimetro delle lesioni (Fig. 6.8, 6.9).

Figura 6.8

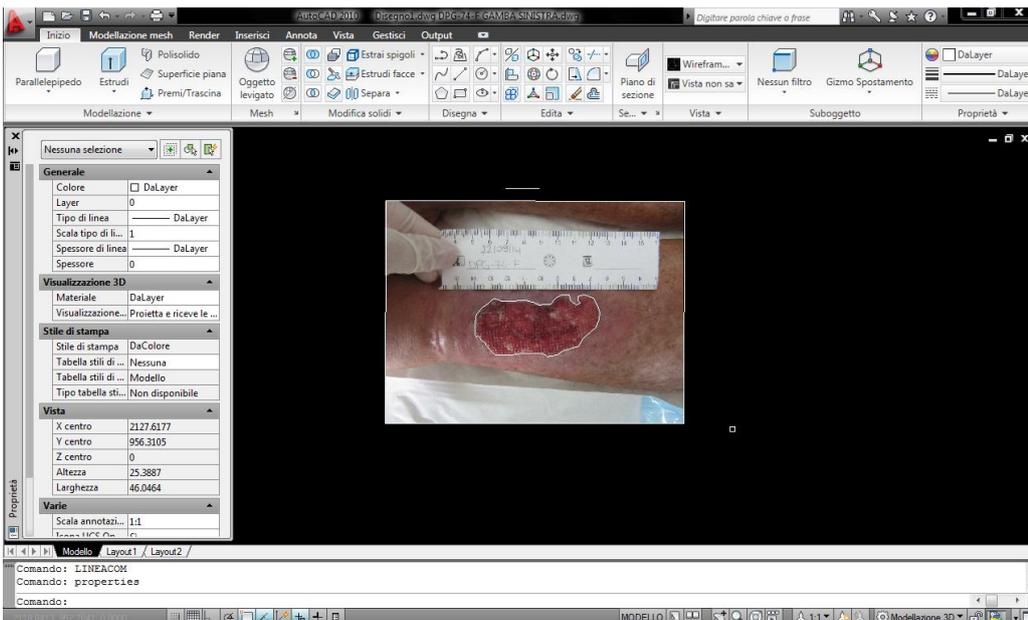
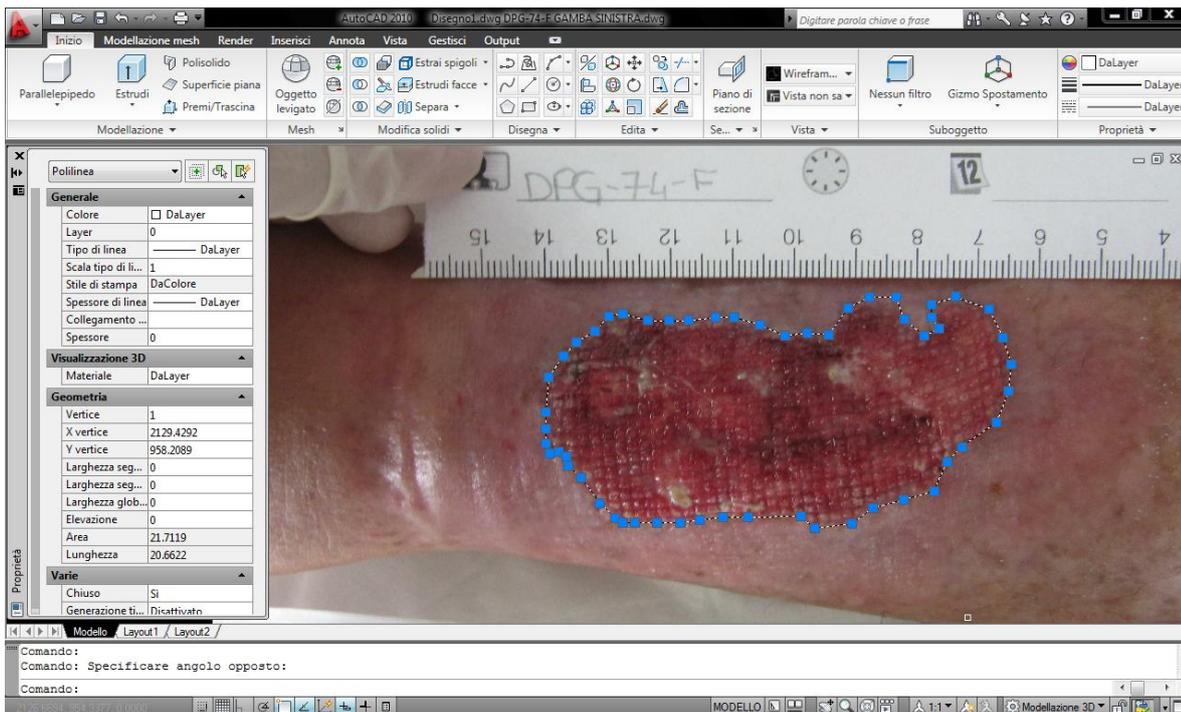


Figura 6.9



6.1.3 Modalità di calcolo della velocità di cicatrizzazione

E' stata calcolata la velocità di cicatrizzazione espressa in cm lineari che avanzano dalla periferia verso il centro della lesione utilizzando due diverse modalità di calcolo riferite dalla letteratura (24, 178). Ciò allo scopo di avere omogeneità dei parametri (cm lineari) ottenibili dai due metodi di calcolo e quindi confrontabili.

La prima modalità è rappresentata dall'equazione di Gilman (24) mentre l'altra consiste nella trasformazione della area totale cicatrizzata per giorno (24) in cm lineari mediante l'applicazione della formula per trovare il raggio dell'area iniziale($v(AI/3,14)/TTH$) (178).

Per formulare l'equazione di Gilman (24,25) si devono utilizzare i parametri lineari (area e perimetro), insieme al tempo trascorso tra un rilievo fotografico e l'altro. I parametri lineari e il tempo intercorso fra due rilevamenti permettono di calcolare il tasso di epitelizzazione giornaliero espresso in "cm al giorno" percorsi dai margini della lesione verso il centro. L'equazione di Gilman si rappresenta con la formula: $[(Area\ 1 - Area\ 2) / (Perimetro\ 1 + Perimetro\ 2) / 2] / \text{giorni intercorsi}$. Può essere calcolata durante il decorso come previsione del tempo ancora necessario per la completa chiusura (**indice di cicatrizzazione previsionale**). L'equazione di Gilman consente, anche,

di verificare, durante il decorso, la continuità di progressione della cicatrizzazione in base al trattamento utilizzato o in caso di modifica del trattamento stesso (**indice di cicatrizzazione valutativo durante il decorso**).

Anche con il secondo metodo di calcolo si ottiene un valore di lineare di cm/day in base alla formula per il calcolo del raggio partendo dall'area iniziale (178). La formula necessita, del valore in cm^2 dell'area iniziale (AI) e del tempo intercorso per la completa chiusura della lesione (TTH)= cm^2/day . Quindi per ottenere la velocità di cicatrizzazione in cm lineari al giorno si calcola il raggio dell'Area Iniziale (AI) divisa per il tempo intercorso (TTH): $(\sqrt{\text{AI}/3,14})/\text{TTH}$. A differenza del precedente metodo, questo è un metodo esclusivamente retrospettivo in quanto può essere calcolato solo a chiusura completata (TTH) (**indice di cicatrizzazione valutativo retrospettivo**).

Il vantaggio di entrambe i metodi è che si possono confrontare i dati ottenuti da lesioni indipendentemente dalle dimensioni e conformazione iniziali (area e perimetro), rendendo confrontabili i valori tra le varie lesioni trattate.

La letteratura riferisce, infatti, che è molto importante adottare metodologie di calcolo della riduzione delle lesioni durante il decorso che **non siano influenzati dalle dimensioni lineari iniziali (estensione dell'area, conformazione ed estensione del perimetro)**, come nel caso dell'equazione di Gilman (179), mentre i valori in cm^2 (**area totale cicatrizzata e percentuale dell'area cicatrizzata sull'area totale per intervallo di tempo**) che sono fortemente correlati ai parametri lineari iniziali, non sono confrontabili tra lesioni con valori lineari iniziali molto diversi fra loro, perché appaiono diversi quando in realtà non lo sono (24, 179) (vedi esempi estratti da Gorin et al. 1996) (24) qui di seguito riportati.

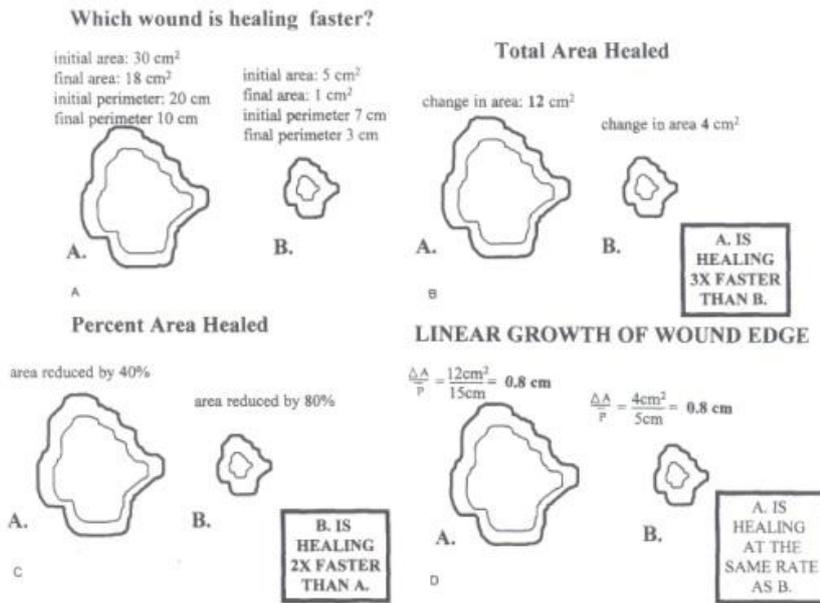


Fig. 2. A, Relative healing rates of two wounds pictured above vary depending on how rates are calculated. B, Healing rates expressed as change in total area; wound A appears to be healing at three times the rate of wound B. C, Healing rates expressed as percentage change in area; wound B appears to be healing twice as fast as wound A. D, Healing rates expressed as linear healing of wound edge; wound A and wound B are healing at the same rate.

Figura estratta da Gorin et al. 1996: il tasso di cicatrizzazione espresso come “Area totale cicatrizzata” tende ad esagerare i valori delle lesioni più grandi, mentre il tasso di cicatrizzazione espresso in “percentuale di riduzione sull’area iniziale” tende ad esagerare i valori delle lesioni più piccole

In questo studio, pertanto, l’equazione di Gilman (24) e il calcolo del raggio (178) sono stati utilizzati per valutare se le diverse categorie di lesioni trattate presentavano variazioni nella velocità di cicatrizzazione a parità di trattamento, valutando, al contempo, eventuali differenze dei risultati nella stessa lesione, a seconda del metodo di calcolo utilizzato.

Non abbiamo utilizzato i consueti parametri in cm² (area totale cicatrizzata e percentuale dell’area cicatrizzata sull’area totale) perché la variabilità dei parametri di partenza delle lesioni trattate in questo studio non avrebbero permesso di confrontare i risultati ottenuti.

In tutte le lesioni è stato calcolato il tempo di cicatrizzazione (Time to Heal – TTH) come parametro atto a valutare la durata del decorso cicatrizzale.

In questo studio sono state incluse anche lesioni che non erano puramente lineari ma in qualche modo cavitare a seguito di più o meno estesa perdita di sostanza (es. sinus pilonidali e deiscenze

chirurgiche). Per LE LESIONI CAVITARIE, la semplice misurazione della superficie non sempre è sufficiente in quanto queste lesioni possono essere accompagnate da sottominature, tunnellizzazioni, caverne, ecc. che obbligano ad una quantificazione tridimensionale volumetrica non facile da realizzare (misurazione del volume) (180, 181). I metodi disponibili sono essenzialmente quelli per riempimento (con fisiologica o con paste solidificanti a base di alginato), tutte tecniche time-consuming che prevedono il contatto con la lesione oltre che non perfettamente ripetibili e applicabili nelle diverse situazioni cliniche (182) oppure tecniche che si avvalgono di strumentazioni costose, spesso non portatili o eccessivamente difficoltose da utilizzare come le tecniche di stereophotogrammetry, laser o ad ultrasuoni (180, 183). A dispetto di queste difficoltà pratiche e dei costosi metodi strumentali a distanza, diversi studi (180, 181,184) hanno dimostrato che la riduzione della circonferenza della lesione (area e perimetro) è positivamente correlata alla riduzione del volume della lesione (181).

Un accurato rilevamento dei margini della lesione (area e perimetro) è quindi sufficiente per studi comparativi senza dover pedissequamente rilevare anche il volume (180). Questo perché non appena il debridement chirurgico è stato completato, il volume di una lesione cavitaria diminuisce molto più rapidamente della superficie e la riepitelizzazione (riduzione di area e perimetro) si avvia solo a riempimento completato (181). Avendo trovato conferma nella letteratura che anche sulle lesioni cavitare i parametri indispensabili per calcolare un indice di velocità di cicatrizzazione sono gli stessi (area e perimetro) e che la riduzione del volume è positivamente correlato alla riduzione dell'area e del perimetro, anche in questi casi, quando possibile, abbiamo applicato le due modalità di calcolo illustrate.

6.1.4 Protocollo di trattamento

le lesioni sono state trattate con il dispositivo medico 1 Primary Wound Dressing come unico dressing primario senza uso di disinfettanti e/o antimicrobici locali. Il protocollo di trattamento è stato il seguente:

- Lavaggio della lesione con Soluzione Salina per rimuovere eventuale essudato disidratato e/o parti di tessuto non vitali staccate o debolmente adese.

- Eventuale debridement:

meccanico (rimozione della superficie con garza semplice o mediante dispositivo medico Cutimed Sorbact® che durante lo sfregamento sulla lesione trattiene su se stessa i batteri presenti sulla lesione senza rilasciare sostanze nel letto della ferita, in quanto contiene un composto fortemente idrofobico DACC (Dialchil-carbamoil-cloruro) su cui si attaccano i batteri.



enzimatico nel caso di presenza di tessuti necrotici ancora adesi al letto della ferita (utilizzando collagenasi in gel)



chirurgico mediante utilizzazione del cucchiaino di Wolkmann o lama di bisturi
(previa anestesia locale con lidocaina spray o in crema)

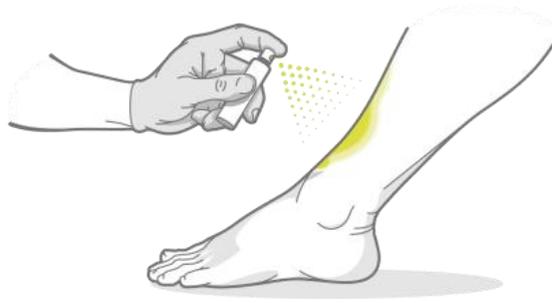


- Applicazione di 1 Primary Wound Dressing® (in numero spruzzi sufficiente a coprire l'area lesionata) secondo le indicazioni riportate nel foglietto illustrativo che si riporta qui di seguito

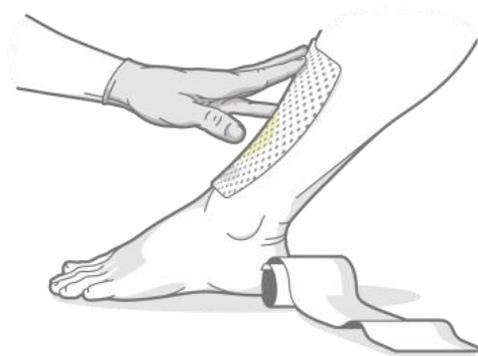


Agitare bene

Spruzzare sulla superficie pulita della ferita e sui margini



- Applicazione del dressing secondario: garza di paraffina semplice e bendaggio per mantenere in situ la medicazione



- Fasciatura di protezione della lesione



Nella figura seguente sono riportati i dispositivi utilizzati per il protocollo di medicazione.



Tutti i pazienti sono stati istruiti per l'automedicazione quotidiana o è stato consegnato loro il protocollo di medicazione da mostrare al personale specialistico responsabile della medicazione.

Durante i controlli settimanali in ambulatorio, le condizioni generali, le condizioni della lesioni e le eventuali variazioni del protocollo sono state riportate nella scheda personale di ogni singolo

paziente e sono stati effettuati i rilevamenti fotografici della lesione. I pazienti sono stati interrogati riguardo al dolore a riposo e durante la medicazione.

6.1.5 Classificazione delle lesioni

Tutte le lesioni trattate erano acute e sono state suddivise nelle seguenti categorie:

-ABRASIONI DA ASFALTO dovute a contatto e trascinamento di parti del corpo con la superficie scabra della strada, sia a pelle nuda che vestita.

-LESIONI TRAUMATICHE DI VARIA NATURA comprendenti traumi contudenti e/o laceranti intervenuti accidentalmente, anche con osso esposto o sottoposti a osteosintesi tramite fissatori esterni, più o meno comunicanti con la lesione traumatica.

-DEISCENZE CHIRURGICHE legate ad interventi chirurgici di varia natura (laparotomie addominali, asportazioni di sinus pilonidali deiscendenti o lasciati cicatrizzare per seconda intenzione.

Di seguito si riportano le tabelle di suddivisione dei pazienti trattati in base alle lesioni di cui erano affetti.

ABRASIONI DA ASFALTO	LESIONI TRAUMATICHE DI VARIA NATURA	DEISCENZE CHIRURGICHE
CF-16-M	CA-51-M	BA-67-M
CF-14-F	DMG-55-M	BU-62-M
DGI-71-M	DPC-84-F	DA-56-F
DM-48-M	DTS-83-F	DA-82-M
IG-25-F	DPG-74-F	DMI-81-M
IU-49-M	FA-83-F	DML-73-F
Totale: N. 6	LA-81-F	EM-21-M
	PF-56-M	LA-82-F
	MM-35-M	MF-24-M
	VT-83-F	MG-29-F
	ZL-83-F	ML-59-M
	DMF-47-M	MM-81-M
	CM-67-F	MS-66-F
	CM-72-F	PR-67-M
	NM-45-M	NM-45-M
	PE-19-F	RR-29-F
	SA-39-F	SL-46-F
	SP-78-M	VA-82-M
	TM-71-M	DPG-74-F
	Totale: N. 19	TK-32-F
		Totale: N. 20

6.2 Risultati e Discussione

Le deiscenze chirurgiche sono state le lesioni più frequenti afferite all'ambulatorio, nel periodo di studio considerato, seguono le lesioni traumatiche e le abrasioni da asfalto. I dati riassuntivi di tutte le lesioni trattate sono riportati nella Tabella 1.

Legenda delle SIGLE utilizzate nella Tabella 1: TPL= Tempo di persistenza della Lesione, TTH= Time to Heal (tempo di guarigione), AI= Area iniziale.

Tabella 1

WOUND	Nome	TPL giorni	TTH giorni	Area iniziale cm ²	Gilman's equation (cm)	$\sqrt{AI/\pi}/TTH$ cm/day	Categoria Ferite
W1	CF-14-F	1	17	153,62	N.D.	0,41	Abrasione
W2	CF-14-F	1	17	23,99	N.D.	0,16	Abrasione
W3	CF-14-F	1	17	6,03	N.D.	0,08	Abrasione
W4	CF-14-F	1	17	16,44	N.D.	0,13	Abrasione
W5	CF-14-F	1	17	17,31	N.D.	0,14	Abrasione
W6	CF-16-M	1	17	66,02	N.D.	0,27	Abrasione
W7	CF-16M	1	17	109,7	N.D.	0,35	Abrasione
W8	DGI-71-M	15	60	53,58	0,07	0,07	Abrasione
W9	MM-35-M	40	40	1,36	0,01	0,02	Abrasione
W10	DGI-71-M	15	63	6,4	0,02	0,02	Abrasione
W11	DM-48-M	1	17	97,02	N.D.	0,33	Abrasione
W12	IG-25-M	1	7	62,29	N.D.	0,64	Abrasione
W13	IU-49-M	2	14	22,92	N.D.	0,19	Abrasione
W14	IU-49-M	2	14	42,69	N.D.	0,26	Abrasione
W15	IU-49-M	2	30	6,54	N.D.	0,05	Abrasione
W16	IU-49-M	2	14	11,24	N.D.	0,14	Abrasione
W17	IU-49-M	2	72	26,74	0,03	0,04	Abrasione
W18	DA-56-F	15	27	3,44	N.D.	0,04	Deiscenza
W19	DML-73-F	15	74	52,28	N.D.	0,06	Deiscenza
W20	LA-82-F	60	24	0,67	N.D.	0,02	Deiscenza
W21	MG-29-F	15	43	3,03	0,02	0,02	Deiscenza
W22	RR-29-F	7	28	3,02	0,03	0,04	Deiscenza
W23	TK-32-F	150	89	N.D.	N.D.		Deiscenza
W24	BA-67-M	15	82	N.D.	N.D.		Deiscenza
W25	BU-62-M	30	51	7	N.D.	0,03	Deiscenza
W26	DA-82-M	25	21	1,76	N.D.	0,04	Deiscenza

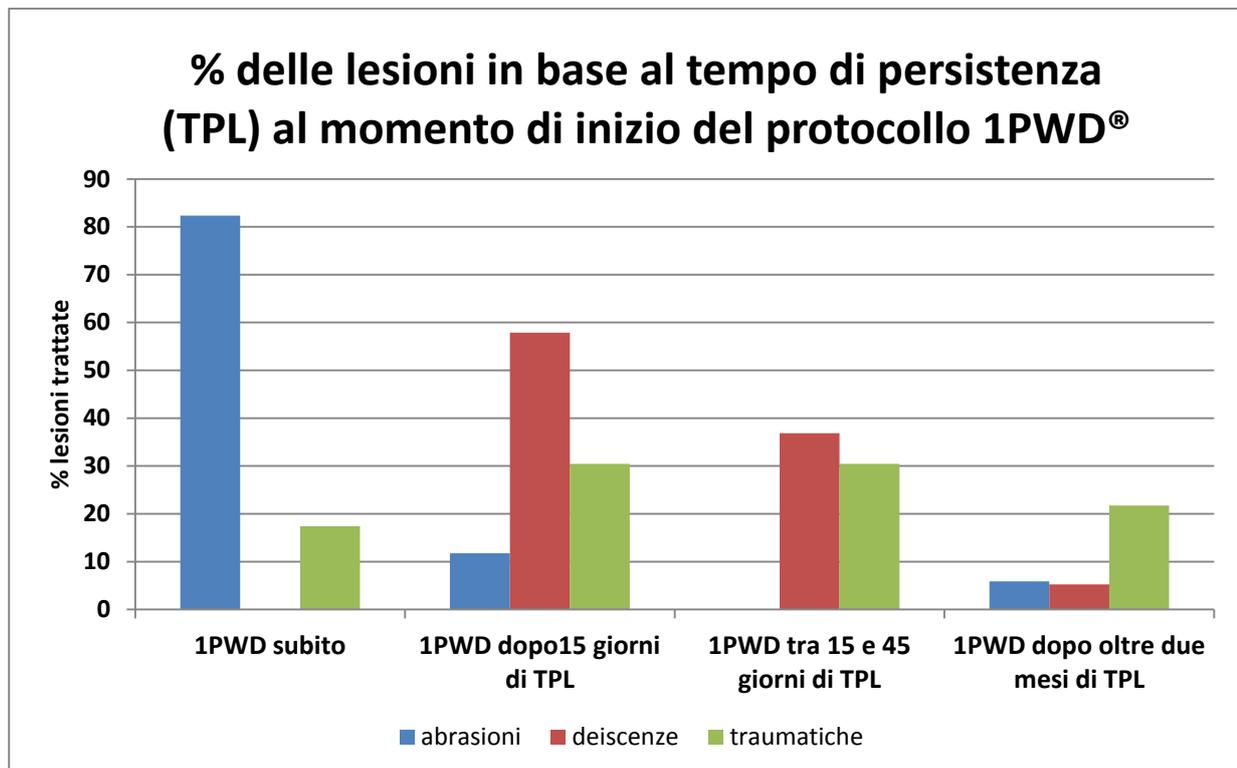
W27	DMI-81-M	41	30	3,2	0,02	0,03	Deiscenza
W28	EM-21-M	15	26	3,68	0,03	0,04	Deiscenza
W29	MF-24-M	1	7	N.D.	N.D.		Deiscenza
W30	ML-59-M	15	35	13,79	0,06	0,06	Deiscenza
W31	MM-81-M	30	30	1,47	0,01	0,02	Deiscenza
W32	NM-45-M	30	98	7,67	0,01	0,02	Deiscenza
W33	PR-67-M	30	84	15,32	0,02	0,03	Deiscenza
W34	VA-82-M	15	70	34,33	0,03	0,05	Deiscenza
W35	MS-66-F	15	174	91,61	N.D.	0,03	Deiscenza
W36	SL-46-F	30	19	N.D.	N.D.		Deiscenza
W37	ZL-83-F	15	50	30,5	0,02	0,06	Traumatica
W38	CM-67-F	7	63	12,04	N.D.	0,03	Traumatica
W39	CM-67-F	7	63	N.D.	N.D.		Traumatica
W40	DPC-84-F	15	82	37	0,03	0,04	Traumatica
W41	DPG-74-F	1	60	6,2	0,02	0,02	Traumatica
W42	DPG-74-F	30	66	21,71	0,03	0,04	Traumatica
W43	DTS-83-F	15	21	5,9	0,03	0,07	Traumatica
W44	FA-83-F	7	249	23,99	0,01	0,01	Traumatica
W45	LA-81-F	15	56	4,5	0,02	0,02	Traumatica
W46	PE-19-F	30	40	2,76	0,02	0,02	Traumatica
W47	PE-19-F	30	46	7,24	0,03	0,03	Traumatica
W48	SA-39-F	1	33	24,07	N.D.	0,08	Traumatica
W49	VT-83-F	30	131	7,64	0,01	0,01	Traumatica
W50	CA-51-M	90	215	15,21	0,01	0,01	Traumatica
W51	CM-72-M	7	35	10,04	N.D.	0,05	Traumatica
W52	CM-72-M	2	14	4,28	N.D.	0,08	Traumatica
W53	DMF-47-M	45	41	2,84	0,02	0,02	Traumatica
W54	DMG-55-M	21	54	24,17	0,03	0,05	Traumatica
W55	NM-45-M	2	61	15,86	0,02	0,04	Traumatica
W56	PF-56-M	30	35	2,07	0,02	0,02	Traumatica
W57	SP-78-M	90	40	8,41	0,03	0,04	Traumatica
W58	SP-78-M	90	33	3,28	0,03	0,03	Traumatica
W59	TM-71-M	15	15	N.D.	N.D.		Traumatica

Tempo di persistenza delle lesioni (TPL) e Trattamenti precedenti

Le lesioni trattate avevano tempi di persistenza (TPL - vedi Tabella 1) diversi. L'82,35% (14/17) delle abrasioni da asfalto e il 17,39% (4/23) delle lesioni traumatiche è stato trattato entro uno o due giorni dal trauma, mentre il restante 17,65% (3/17) delle abrasioni da asfalto e l'82,61%

(19/23) delle lesioni traumatiche (vedi Grafico 1) durante il TPL erano state trattate con protocolli convenzionali che non avevano dato esiti. Il 57,89% (11/19) delle deiscenze chirurgiche erano state trattate con terapie convenzionali nei 15 giorni seguenti all'evidenziazione clinica della deiscenza (vedi Tabella 1 e Grafico 1) rappresentate da disinfezione con betadine non diluito e zaffature con garze iodoformiche, rinnovate quotidianamente. Il resto delle deiscenze (42,11% - 8/19) erano state trattate da oltre 15 giorni fino anche a 5 mesi (vedi Tabella 1 e Grafico 1), con gli stessi trattamenti convenzionali sopra descritti.

Grafico 1



I protocolli di trattamento antecedenti a questo studio erano principalmente rappresentati da uso di disinfettanti a base di iodio (betadine non diluito), garza iodoformica, perossido di idrogeno al 3%, amuchina 0,5%, più o meno associati a pomate a base di sulfadiazina argantica (sofargen), garze di connettivina, antibiotici per uso locale in pomata con cortisone (gentalin beta) o liquidi

(rifocin) e collagenasi (iruxol, noruxol) nei casi in cui erano presenti tessuti necrotici o fibrina sulla superficie della lesione (Vedi Tabella 2).

Tabella 2

Tipo di trattamento	Abrasioni	Deiscenze	Traumatiche	Totale
Betadine	7	7	4	18
G. iodoformica		6	1	7
H ₂ O ₂			2	2
Amuchina		1	1	2
Sofargen	1		2	3
Silvercell			3	3
Connettivina			1	1
Iruxol			1	1
Noruxol		1		1
Prontosan	1			1
Rifocin		1		1
Mercuro cromo			1	1

Il **16,95%** delle lesioni (10/59) hanno presentato un tempo di persistenza della lesione (**TPL**) superiore al tempo intercorso dall'inizio del protocollo di trattamento con 1PWD® e la completa chiusura (**TTH**) (W9,23,26,27,31,36,53,57,58,59 vedi Tabella 1). Se si escludono dal conteggio le lesioni trattate subito a ridosso del trauma solo con il protocollo 1PWD® (21/59), **la percentuale di lesioni che ha presentato TPL superiore al tempo di risoluzione (TTH) arriva al 26,32% (10/38)**, indicando che le lesioni che erano state trattate con disinfettanti per uso topico e/o con altri presidi convenzionali, non avevano mostrato benefici terapeutici che sono stati, invece, riscontrati con il protocollo 1PWD® come dressing primario, al quale non si devono associare disinfettanti istolesivi.

Decorso delle lesioni

In tutti i pazienti il debridement dei tessuti danneggiati è stato effettuato entro la prima settimana di ingresso nel protocollo 1PWD[®], previa anestesia locale con lidocaina spray, che ha permesso la rimozione chirurgica indolore dei tessuti necrotici. Il dressing secondario a base di garze di paraffina semplice hanno aiutato a non far aderire il bendaggio alla lesione per cui il cambio di medicazione non è mai risultato doloroso.

Tutte le lesioni, indipendentemente dal tempo di persistenza e dalle condizioni iniziali create o meno dai precedenti trattamenti, sono arrivate a guarigione senza complicazioni infettive, utilizzando come unico dressing primario il protocollo di trattamento 1PWD[®]. Dopo una fase iniziale di dolore infiammatorio riferito dai pazienti subito a ridosso del trauma, persistente dal momento del trauma anche nelle lesioni con maggiore TPL, che è rapidamente scomparso entro tre giorni dall'inizio del trattamento con 1PWD[®], nessuno dei pazienti ha più riferito dolore alla medicazione, né dolore a riposo tra una medicazione e l'altra. Le abrasioni da asfalto sono generalmente le più dolorose nelle fasi immediatamente a ridosso del trauma, seguono le lesioni traumatiche mentre le deiscenze chirurgiche sono più sopportabili.

Il medicamento 1PWD[®] ha indotto la formazione di tessuto di granulazione entro i primi giorni di trattamento, riempiendo le sottominature e le perdite di sostanza sia nelle lesioni persistenti da poco tempo che in quelle con TPL superiore. Questa induzione della granulazione è più veloce nelle abrasioni da asfalto rispetto alle deiscenze e alle ferite traumatiche, anche perché le abrasioni trattate in questo studio non avevano grande perdita di sostanza e, soprattutto, sono state trattate subito a ridosso del trauma senza alcun uso di disinfettanti topici istolesivi. Le abrasioni da asfalto trattate erano principalmente semplici lesioni di secondo grado (abrasione fino al derma senza perdita di sostanza in profondità se non in alcuni punti (Tabella 1 - lesione W8, W9 e W17). Quelle con maggiore perdita di sostanza si sono comportate come le lesioni traumatiche di varia natura ed hanno impiegato tempi di cicatrizzazione simili a queste (Tabella 1).

Anche nelle altre due categorie di ferite (deiscenze e traumatiche) l'induzione del tessuto di granulazione su tutta la superficie lesa è stata superiore a quanto ci saremmo aspettati, in base alla esperienza clinica maturata.

La formazione del tessuto di granulazione sin dai primi momenti del trattamento ha facilitato il completamento del debridement dei tessuti necrotici grazie anche alla induzione di una

separazione netta dei tessuti vitali dai disvitali e ad un recupero dei tessuti danneggiati, ma ancora vascolarizzati, al confine tra tessuti ischemici e tessuti sani (vedi paziente DPC-84-F nella Figura 3).

Contemporaneamente alla formazione di tessuto di granulazione è stata osservata una progressiva riduzione dell'entità dell'essudato che è stato agevolmente gestito utilizzando dressing secondari assorbenti come garze sterili o idrofibre. Questa progressiva diminuzione dell'essudato ha comportato una riduzione notevole della formazione di escara superficiale e/o di crosta derivante dall'essiccazione dell'essudato stesso. L'effetto è stato particolarmente evidente nelle abrasioni da asfalto (vedi Figura 1 relativa alle abrasioni da asfalto). Anche le lesioni traumatiche e le deiscenze hanno mostrato assenza di escara superficiale e assenza di infezioni per tutto il decorso clinico (vedi Figura 2 e Figura 3 relative alle deiscenze e alle ferite traumatiche) ed anche in queste la progressiva riduzione dell'essudato ha comportato una progressiva agevolazione nella gestione dell'essudato da parte del paziente, specie in fase di automedicazione.

La medicazione risulta agevole e facile da attuare sia in ambulatorio che in regime di automedicazione.

Velocità di cicatrizzazione

Le abrasioni semplici sono risultate le lesioni più veloci da guarire, anche nei pazienti diabetici (lesioni W8, W10, W11), esse hanno infatti presentato un TTH pari a **26,47 ± 19,83 giorni vs 53,26 ± 40,24 giorni e 66,78 ± 57,31 giorni rispettivamente per le deiscenze e le lesioni traumatiche**, nonostante abbiano presentato una estensione iniziale maggiore delle altre due tipologie di lesione: **57,35 ± 56,84 cm² vs 32,20 ± 35,54 cm² e 17,06 ± 13,92cm²** (vedi Tabella 3).

Data la modalità di guarigione di queste lesioni ad aree ed isole separate fra loro, non è stato possibile calcolare aree di riduzione intermedie per l'applicazione dell'equazione di Gilman. Per queste lesioni è stato applicato solo il secondo metodo di calcolo che non necessita di misurazioni successive dell'area ed è un metodo di calcolo retrospettivo a guarigione completata. E' stato possibile invece calcolare l'equazione di Gilman per le lesioni W8, W9, W10e W17 che erano abrasioni di terzo stadio con perdita di sostanza con margini lesionali ben delimitati.

Le deiscenze chirurgiche trattate sono rappresentate da lesioni di piccola entità per deiscenza di punti singoli su suture di diversa lunghezza con o senza scollatura e/o sottominatura di tratti della sutura, da deiscenze laparotomiche addominali della cute e del sottocute senza coinvolgimento

della fascia addominale (vedi Tabella 1 - lesione W19, W25, W26, W30, W34 e W35 e Figura 2 paziente VA-82-M), da deiscenza completa con coinvolgimento della fascia addominale con sventramento sottoposta a trattamento di plastica ricostruttiva con sutura diretta senza applicazione di drenaggi, in anestesia generale (vedi Tabella 1 - lesione W24) e Figura 2, paziente BA-67-M), da sinus pilonidali asportati chirurgicamente deiscenti o lasciati guarire per seconda intenzione (Tabella 1 - W22, W28, W29 e W33). Per le deiscenze chirurgiche risuturate o lineari o di piccola entità, l'area iniziale non è stata calcolata (vedi Tabella 1). Le lesioni traumatiche trattate erano mediamente di dimensioni inferiori rispetto alle deiscenze ma hanno mostrato una velocità media di cicatrizzazione inferiore (Tabella 3), mostrando, quindi di essere più lente a guarire rispetto alle deiscenze. I dati di tutte le lesioni sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3

Risultati del trattamento delle diverse tipologie di lesioni con 1PWD®							
Tipo di lesione	N. Pazienti	N. Lesioni	Età	TTH (days)	Area iniziale (cm ²)	Gilman's equation cm/day	$v(AI/\pi)/TTH$ cm/day
abrasioni da asfalto	6	17	35,11±20,57	26,47±19,83	57,35±56,84	-	0,19±0,17
	F2 M4		F14±0 M43,91±19,11				
deiscenze	20	19	57±20,65	53,26±40,24	32,20±35,54	0,03±0,02	0,03±0,01
	F9 M11		F52±21,0 M61±22,32				
lesioni traumatiche	19	23	64,43±19,76	66,78±57,31	17,06±13,92	0,02±0,01	0,04±0,02
	F11 M8		F66±24 M62,5±12,95				
Totale	45	59	53,59 ±23,66	50,81±46,19	-	-	-
	F22 M23	F26 M33	F51,5±28,10 M55,24±9,79				

Per le lesioni in cui è stato possibile determinare la velocità di cicatrizzazione con entrambi i calcoli sopracitati (Gilman's equation e Raggio diviso il tempo), i risultati hanno dimostrato che non ci sono differenze tra le due modalità di calcolo. I valori di progressione in cm lineari dalla periferia verso il centro ottenuti in questo studio sono risultati simili, sia quando si è utilizzato il metodo dell'equazione di Gilman (che ha il vantaggio di poter essere utilizzato anche prima della completa chiusura della lesione come valore predittivo di tempo di chiusura), sia quando si è utilizzato il calcolo del raggio diviso il tempo (che può essere utilizzato solo a posteriori quando la chiusura della lesione è completata). Questo studio ha, pertanto, dimostrato che entrambi i metodi possono essere utilizzati per ottenere parametri lineari confrontabili tra ferite molto diverse fra loro rispetto alle dimensioni e alla conformazione iniziale.

Sia nelle deiscenze che nelle lesioni traumatiche la qualità della cicatrice finale è risultata di elevata qualità, senza retrazioni fibrotiche deturpanti.

Di seguito si riportano il decorso di alcune delle più significative lesioni per ogni categoria di lesione trattate in questo studio.

Figura 1: Abrasioni da asfalto, sono riportate la sigla del paziente, i tempi di decorso e la persistenza della lesione (in parentesi) prima dell'applicazione del protocollo 1PWD®

Paziente	Giorno 0 (1 giorno)	Giorno 3	Giorno 7	Giorno 14
CF-16-M				
Paziente	Giorno 0 (1 giorno)	Giorno 3	Giorno 7	Giorno 14
CF-16-M				
Paziente	Giorno 0 (1 giorno)	Giorno 3	Giorno 7	Giorno 14
CF-14-F				
Paziente	Giorno 0 (2 giorni)	Giorno 3	Giorno 7	Giorno 14
IU-49-M				
Paziente	Giorno 0 (2 giorni)	Giorno 15	Giorno 35	Giorno 72
IU-49-M				

Figura 2: Deiscenze chirurgiche, sono riportate la sigla del paziente i tempi di decorso e la persistenza della lesione (in parentesi) prima dell'applicazione del protocollo 1PWD®

Paziente	Giorno 0 (30 giorni)	Giorno21	Giorno37	Giorno51
BU-62-M				
Paziente	Giorno 0 (15 giorni)	Giorno 5	Giorno14	Giorno47
BA-67-M				
Paziente	Giorno 0 (30 giorni)	Giorno 6	Giorno 13	Giorno 20
DA-56-F				
Paziente	Giorno 0 (1 mese)	Giorno21	Giorno45	Giorno 74
PR-67-M				
Paziente	Giorno 0 (150 giorni)	Giorno 42	Giorno 68	Giorno89
TK-32-F				

Paziente	Giorno 0 (10 giorni)	Giorno 21	Giorno 44	Giorno 70
VA-82-F				

Figura 3: Ferite traumatiche, sono riportate la sigla del paziente, i tempi di decorso e la persistenza della lesione (in parentesi) prima dell'applicazione del protocollo 1PWD®

Paziente	Giorno 6 (30 giorni)	Giorno 29	Giorno 43	Giorno 62
DPG-74-F				
Paziente	Giorno 0 (5 giorni)	Giorno 7	Giorno 14	Giorno 23
SA-39-F				
Paziente	Giorno 0 (30 giorni)	Giorno 61	Giorno 103	Giorno 133
VT-83-F				
Paziente	Giorno 7 (15 giorni)	Giorno 22	Giorno 36	Giorno 50
ZL-83-F				
Paziente	Giorno 13 (7 giorni)	Giorno 90	Giorno 167	Giorno 244
FA-83-F				

Paziente	Giorno 0 (90 giorni)	Giorno 47	Giorno 105	Giorno 131
CA-51-M				
Paziente	Giorno 0 (15 giorni)	Giorno 28	Giorno 79	Giorno 82
DPC-84-F				

7 CONCLUSIONI

Questo studio osservazionale prospettico, basato sulle evidenze cliniche (evidence based medicine) ottenute su 45 pazienti (affetti da 59 lesioni) trattati presso l'ambulatorio per le ferite difficili del CTO A. Alesini di Roma tra il 2013 e il 2014, ha dimostrato che il dispositivo medico per uso topico 1PWD® è efficace nel portare a guarigione (chiusura completa) le soluzioni di continuità acute della cute di varia natura, abrasioni da asfalto, deiscenze chirurgiche, ferite traumatiche più o meno lacero contuse, con più o meno perdita di sostanza o con osso esposto, senza complicazioni infettive, senza utilizzo di presidi disinfettanti antimicrobici e/o antibiotici locali, inducendo una rapida ed efficace formazione di tessuto di granulazione su tutta la superficie lesa entro 3-5 giorni dall'inizio del trattamento, indipendentemente dal tempo di persistenza della lesione.

Questa prerogativa è stata particolarmente evidenziata sulle lesioni che avevano subito trattamenti convenzionali basati su uso di disinfettanti, e soprattutto in quelle lesioni in cui il tempo di persistenza antecedente alla applicazione del protocollo 1PWD® era stato superiore al tempo necessario per ottenere la chiusura completa della lesione con il protocollo 1PWD®. Questo dato ha anche dimostrato che il danno inferto alle lesioni dall'abuso di disinfettanti/antimicrobici è molto sottovalutato. O meglio, è convenzionalmente tollerato a causa della paura che le complicazioni infettive possano compromettere il decorso cicatriziale ed interferire con la salute ed il benessere del paziente.

Questo studio ha quindi dimostrato, che si può smettere di "danneggiare" i tessuti (disinfezione del tessuto di granulazione) per paura di danni peggiori (infezioni), ottenendo al contempo, un netto miglioramento del decorso cicatriziale ed elevata qualità della cicatrice finale.

1PWD® è risultato particolarmente efficace nelle deiscenze chirurgiche che vengono trattate sistematicamente con presidi troppo invasivi (betadine non diluito, garze iodoformiche, ecc.). Il risultato più spettacolare è stato ottenuto nel paziente BA-67-M la cui deiscenza laparotomica completa con sventramento, a seguito dell'applicazione di 1PWD® direttamente sulle superfici da accostare in fase di ricostruzione plastica, è guarito come per prima intenzione, senza necessità di

inserire drenaggi e senza alcuna deiscenza dei numerosi punti di sutura applicati (n. punti di sutura 19).

L'altro aspetto spettacolare del trattamento con 1PWD®, riscontrato in questo studio, è rappresentato dalla guarigione delle abrasioni da asfalto di secondo grado trattate sin dal primo momento. Anche queste lesioni vengono tradizionalmente trattate con disinfettanti a profusione nelle prime due settimane per poi essere lasciate guarire spontaneamente "sotto crosta" dal momento che l'essudato prodotto abbondantemente dalla lesione, essiccandosi si trasforma in una copertura spessa e solida che non può essere asportata se non a riepitelizzazione completata in circa tre-quattro settimane se non oltre i due mesi dal trauma. Il protocollo 1PWD® consente un rapido passaggio dalla fase infiammatoria (fortemente essudativa) a quella di granulazione (controllo e riduzione dell'essudato) nell'arco di una settimana così che la fase di riepitelizzazione avviene molto più rapidamente (7-10 giorni) e senza crosta di copertura, con notevole riduzione dei tempi di trattamento e massimo conforto per il paziente.

Il controllo dell'essudato ottenuto in questa categoria di lesioni è legato anche al mancato danneggiamento del derma abraso da parte dei disinfettanti istolesivi, profusamente utilizzati nella pratica clinica, che pertanto può procedere alla formazione del tappeto di tessuto di granulazione asciutto e non essudante su cui i cheratinociti potranno ricostruire la barriera epidermica della cute in tempi molto ridotti rispetto alla riepitelizzazione sotto crosta.

In definitiva, in questo studio abbiamo confermato i risultati, già ottenuti sia in medicina umana che veterinaria utilizzando 1PWD®, ampliandone l'utilizzazione anche a categorie di ferite molto variabili per estensione e profondità (abrasioni da asfalto e ferite traumatiche di varia natura) e alle deiscenze chirurgiche.

I dati da noi rilevati in questo studio sono basati solo sull'evidenza clinica, pertanto per essere corroborati, ed eventualmente confermati, saranno necessari ulteriori studi clinici randomizzati in doppio cieco.

8 BIBLIOGRAFIA

1. MARTINI FREDERIC H., BARTHOLOMEW EDWIN F. 2007. *Essensial of Anatomy & Physiology*. EdiSes p.117;
2. PRANTEDA G.C. 2010. *Patologie cutanee del piede Testo-Atlante*. EMSI p.4;
3. AMERIO P.L., BERNENGO M.G., CALVIERI S., CHIMENTI S., PIPPIONE M., ARICO' M., ASTE N., BORRONI G., LEIGHEB G., MICALI G., NUNZI E., OFFIDANI A.M., TULLI A. Il edizione 2009; *Dermatologia e venereologia*. Edizioni Minerva Italica. p. 15-16, 12,13;
4. TULLIO CAINELLI; RIANNETTI ALBERTO, REBORA ALFREDO, Terza edizione 2004. *Manuale di dermatologia medica e chirurgica*. McGraw-Hill. p.7-8;
5. CAVALLINI M. 2003. *Il piede diabetico visto dal chirurgo*. Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni". SID p.157;
6. SCUDERI N. RUBINO C. Seconda edizione 2004. *Chirurgia plastica*. Piccin;
7. http://www.ulcerecutanee.info/html/cnt/it/ulcere_croniche.asp;
8. http://www.apss.tn.it/public/allegati/DOC_269029_0.pdf;
9. JOYCE BLACK, PHD, RN, CWCN, CPSN, MONA BAHARESTANI, PHD, ANP, CWOCN, CWS, FAPWCA, FCCWS, JANET CUDDIGAN, PHD, RN, CWCN, CCCN, BECKY DORNER, RD, LD, LAURA EDSBERG, PHD, DIANE LANGEMO, PHD, RN, FAAN, MARY ELLEN POSTHAUER, RN, CD, LD, CATHERINE RATLIFF, PHD, APRN-BC, CWOCN, GEORGE TALER, MD. National Pressure Ulcer Advisory Panel's Updated Pressure Ulcer Staging System. *Urol Nurs*. 2007;27(2):144-150;
10. MOFFATT C. *Compression therapy in practice* Trowbridge: Wounds UK Publishing, 2007;
11. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST). *Guidelines for assessment and management of leg ulceration. Reccomandations for practice*. Belfast: CREST 1998;6;
12. EKLOF B, RUTHERFORD RB, BERGAN JJ, CARPENTIER PH, GLOVICSKI P, KISTNER RL, ET AL. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Sur* 2004;40:1248-52;
13. JEFFCOATE WJ, HARDING KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361:1545-51;
14. ROBSON MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by imbalance of bacteria. *Surg clin north am*. 1997; 70:637-650;
15. STOJADINOVIC A, CARLSON JW, SCHULTZ GS, DAVIS TA, Elster EA Topical advances in wound care *Gynecologic Oncology* 111 (2008) S70–S80;

16. FALANGA V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic WOUNDS. *Wound Repair Regen* 2000; 8 (5):347 – 352;
17. SCHULTZ GS, SIBBALD RG, FALANGA V, AVELLO EA, DOWSETT C, HARDING K, ROMANELLI M, STACEY MC, TEOT L, VANSCHIEDT W. 2003. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management *Wound Repair Regen*;11:1–28;
18. MOORE K., 2005. Using Wound Area measurement to predict and monitor response to treatment of chronic wounds. *J. of Wound Care*, 14, 5, 229-232;
19. THOMAS D.R. 2006. Prevention and treatment of Pressure Ulcer. *J. Am. Dir.Assoc.* 2006, 7, 46-59; 15 ; 17;
20. BRADLEY M., CULLUM N. AND SHELDON T. 1999. The debridement of chronic wounds: a systematic review. *Health Technology Assessment*, 3, (17 Pt I), 1-78;
21. MASTRONICOLA D. AND ROMANELLI M.. Clinical and instrumental Assessment of Pressure Ulcers. In: Romanelli M (ed) *Science and Practice of Pressure Ulcer Management* Springer Verlag (ISBN 10:1-85233-839-3); 2006: 91-98;
22. THOMAS D.R. 2001. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: What works? What doesn't?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 68 (8), 704-722;
23. BOLTON L., JOHNSON C. AND VAN RIJSWIJK L.1992. Occlusive dressing: Therapeutic agents and effects on drug delivery. *Clin. Dermatol.*, 9, 573-583;
24. Gorin D. R., Cordts P. R., La Morte W.W. Menzoian and J.O., 1996. The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials. *J Vasc. Surg.* 23,524-258;
25. GILMAN T.H. 1990. Parameter for measurement wound closure. *Wounds*, 2, 3, 95-101;
26. TALLMAN P., MUSCARE E., CARSON P. ET AL. 1997. Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. *Arch Dermatol.* 133, 1231-1234;
27. DONOHUE K. AND FALANGA V.. 2003. Healing Rate as a Prognostic Indicator of Complete Healing. *Wounds.* 15, 3, 71-76;
28. SCHULTZ, G., MOZINGO, D., ROMANELLI, M., CLAXTON, K.; 2005. Wound healing and TIME; new concepts and scientific applications. *Wound Repair and Regeneration* 13 (4 SUPPL.), pp. S1-S11;
29. FALANGA V., SAAP L.J. AND OZONOFF A. 2006. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatologic Therapy*, 19, 383-390;
30. HERBIN M., BON F.X., VENOT A. ET AL. 1993. Assessment of healing kinetics through color image processing. *IEEE Trans Med Imag.* 12,39-43;
31. GAMMAL S. AND POPP R. 1995. A color image analysis system (cd-cwa) to quantify wound healing of ulcers. *Skin Res Tech*, 1,159;

32. ARNQVIST J. HELLGREN L. AND VINVENT J. 1988. Semiautomatic classification of secondary healing ulcers in multispectral images. In : Proceedings of the 9th International Conference on Pattern Recognition. Rome, Buffalo CEDAR Publications, 459-461;
33. ROMANELLI M. 1997. Objective measurement of venous ulcer debridement and granulation with a skin color reflectance analyzer. *Wounds*, 9, 122-126;
34. SHAI A., AVRIN V., ZVULUNOV A. AND DINSTEIN I. 2007. Scaled Healing Assessment Index: a novel method for measuring the degree of wound bed preparation: *Skin Research and Technology*, 13, 227-235;
35. SINGH A, HALDER S, MENON GR, CHUMBER S, MISRA MC, SHARMA LK, ET al. Meta-analysis of randomized controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds. *Asian J Surg* 2004;27:326-32;
36. MARGARET A., FONDER B.S., GERALD S., LAZARUS M.D., DAVID A. AND COWAN M.D. 2008. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of non-healing wounds and wound care dressing. *J. Am. Acad: Dermatol.*, 58, 185-206;
37. HUTCHINSON J.J. AND MCGUCKIN M. 1990. Occlusive dressing: A microbiologic and clinical review. *Am. J Infect Control*, 18, 257-268;
38. LOHI J., SLAPONAN A. AND JPKINEN J.J. 2010. Local dressing for pressure ulcers: What is the best tool to apply in primary and secondary care?. *J Wound Care*, 19,3, 123-127;
39. CHABY G., SENET P., VANEAU M., MARTEL P., GUILLAME J.C., MEAUME S., TEOT L., DEBURE C., DOMPMARTIN A., BACHELET H., CARVIN H., MATZ V., RICHARD J.L., ROCHET J.M., SALES-AUSSIAS N., ZAGNOLI A., DENIS C., GUILLOT B. AND CHOSIDOW O. 2007. Dressing for acute and chronic wounds. *Arch Dermatol* 143,10,1297-1304;
40. RICE J. 2000. Secondary intention Wound Healing – Pathphysiology and Management. *Collegian* 7,3,40-41;
41. VAN RIJSWIJK L. 2006. Ingredient-based wound dressing classification: a paradigm that is passé and need of replacement. *J Wound Care*, 15, 1, 11-14;
42. RICCI E, CAVICCHIOLI A, ROMANELLI M. “Conservative Management of Pressure Ulcers” In: Romanelli M (ed) *Science and Practice of Pressure Ulcer Management* Springer verlag (ISBN 10:1-85233-839-3); 2006: 111 – 118;
43. WHITNEY J., PHILIPS L., ASLAM R., BARBUL A., GOTTRUP F., GOULD L., ROBSON M.C., RODEHEAVER G. THOMAS D. AND SCOTTS N. 2006. In *Guideline for the treatment of pressure ulcers*, Wound Repair and Regeneration, 663-679;
44. MAO C. L., RIVET A. J., SIDORA T. AND PASKP M.T. 2010. Update on Pressure Ulcer Management and Deep Tissue Injury. *Ann. Pharmacother.*, 44, 325-332;
45. REDDY M., GILL S. S., KALKAR S.R., WU W., ANDERSON P.J. AND. ROCHON P.A. 2008. Treatment of Pressure Ulcers. A systematic review. *J. Amer. Med Ass.* 300, 22,2647-2662;

46. BERGSTROM N ET AL.1994. Treatment of Pressure Ulcers. Clinical Practice Guidelines, No 15. 1994 AHCPH Publication No 95-0652. Rockville, MD Department of Health and Human Service. Public Health Service, Agency for Health Care and Policy and Research;
47. NPUAP: National Pressure Ulcer Advisory Panel www.npuap.org;
48. Linee Guida sulla prevenzione e trattamento delle lesioni da compressione, ASL Ascoli Piceno, 31 gennaio 2004;
49. Linee Guida Regione Toscana, Aggiornamento 2008;
50. Linee Guida sulla Prevenzione e Trattamento delle LDD - 1° ottobre 2001.ASL Bologna;
51. ATIYEH B.S., DIBO S.A. AND HAYEK S.N. 2009. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. I. Wound J: 6, 420-430;
52. SIBBALD R.G., CHAPMAN P. AND CONTRERAS-RUIZ J. 2006. "The role of bacteria in pressure ulcers" In: Romanelli M (ed) Science and Practice of Pressure Ulcer Management Springer Verlag (ISBN 10:1-85233-839-3):139 – 162;
53. DROSOU A., FALABELLA A. AND KIRSNER R.S., 2003. Antiseptic on Wounds: an area of Controversy. Wounds, 15, 149-166;
54. Percival; S. L., Bowler P. and Woods E. J. 2008. Assessing the effect of an antimicrobial wound dressing on biofilms. Wound Repair Regener. 16, 52-57;
55. LEAPER D.J. AND DURANI P. 2008. Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using iodine products. Intern. Wound Journal, 5, 2, 361-368;
56. BAMWELL H.2006. What is the evidence for tissue regeneration impairment when using a formulation of PVP-I antiseptic on open wounds? Dermatology, 212,(Suppl 1), 66-76;
57. NIEDNER R. 1997. Cytotoxicity and Sensitization of Povidone-Iodine and other frequently used anti-infective agents. Dermatology, 195 (Suppl 2), 89-92;
58. THOMAS G.W., RAEL L.T., BAR-OR R., SHIMONKEVITZ R., MAINS C.V., SLONE D.S., CRAUN M.L. AND BAR-OR D. 2009. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. J. Trauma, 66, 1, 82-90;
59. WILSON J.R., MILLS J.G. AND DIMITRIJEVICH S.D. 2005. A toxicity index of skin and wound cleanser used in vitro fibroblasts and keratinocytes. Adv. Skin Wound Care, 18, 373-378;
60. LEAPER D. J. 2006. Silver dressing: their role in wound management. Int. Wound J, 3, 282-284;
61. BEELEM H., MEULENEIRE F., NAHUYS M. AND PERCIVAL S.L. 2010. A prospective randomized open label study to evaluate the potential of a new silver alginate/carboxymethyl-cellulose antimicrobial wound dressing to promote wound healing. Int Wound J, 7, 262-270;
62. HIDALGO E. AND DOMINGUEZ C. 2001. Mechanism underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity. Toxicology in vitro, 15,271-276;

63. DISSEMOND J., GERBER V., KRAMER A., RIEPE G., STRONAL R., VASEL-BIERGANS A. AND EBERLEIN T. 2010. A practice-oriented recommendation for treatment of critically colonized and locally infected wounds using polihexanide. *J Tissue Viability*, 19, 106-115;
64. EFRAIM JAUL. 2010. Assessment and Management of Pressure Ulcers in the Elderly. *Drugs Aging*, 2010, 27 (4), 311-325;
65. PALMIER S., TRIAL C. 2004. Use of high-pressure waterjets in wound debridement. In: Teot L, Banwell PE, Ziegler UE, editors. *Surgery in Wounds*. Berlin: Springer:72–76;
66. EDLICH RF, RODEHEAVER GT, THACKER JG, LIN KY, DRAKE DB, MASON SS, WACK CA, CHASE ME, TRIBBLE C, LONG WB III, VISSERS RJ. 2010. Revolutionary advances in the management of traumatic wounds in the emergency department during the last 40 years: Part I. *J Emerg Med.*, 38, 40-50;
67. GREY J.E., ENOCH S. AND HARDING K.G. 2006. Pressure ulcers: ABC of wound healing. *BMJ*, 332, 472-475;
68. NORMAN R.A. AND BOCK M. 2003. Wound Care in Geriatrics. *Dermatologic Therapy*, 16, 224-230;
69. SORENSEN J.L., JORGENSEN B. AND GOTTRUP F. 2004. Surgical treatment of pressure ulcers. *Am J Surg*, 188 (1A Suppl.), 42-51;
70. PARNÉS A. AND LAGAN K. M. 2007. Larval Therapy in Wound Management: A Review. *Int J Clin Pract.* ; 61(3):488-493;
71. LAWRENCE J. 1997. Wound irrigation. *J Wound Care*, 6, 23-26;
72. GRANICK M.S., POSNETT J, JACOBY M, NORUTHUN S, GANCHI PA, DATIASHVILI RO. 2006. Efficacy and cost-effectiveness of a high-powered parallel waterjet for wound debridement. *Wound Repair Regen*, 14:394–397;
73. ALVAREZ O.M., FERNANDEZ-OBREGON A., ROGER R.S., BERGAMO I., MASSO J. AND BLACK M. 2000. Chemical debridement of pressure ulcers: A prospective, randomized, comparative trial of collagenase and papain/urea formulations. *Wounds*, 12, 15-25;
74. BREM H AND LYDER C. 2004. Protocol for successful treatment of pressure ulcers. *The American Journal of Surgery*, 188 (S), 9-17;
75. ALVAREZ O., MERTZ P. AND EAGLSTEIN W.H. 1983. The effect of occlusive dressing on collagen synthesis and re-epithelialization in superficial wounds. *J Surg Res*, 35, 142-148;
76. HUTCHINSON J.J. AND LAWRENCE J.C. 1991. Wound infection under occlusive dressing. *J Hosp Infect*, 17, 83-94;
77. MERTZ P.M., MARSHALL D.A. AND EAGLSTEIN W.H. 1985. Occlusive wound dressing to prevent bacterial invasion and wound infection. *J Am Acad Dermatol*, 12, 662-668;
78. BOUZA C., SAZ Z., MUNOZ A. AND AMATE J.M. 2005. Efficacy of advanced dressings in the treatment of pressure ulcers: a systematic review. *J Wound Care*, 14, 193-199;

79. BAKER PD. 2005, Creating the optimal environment: an overview of dressings for chronic wounds. *Adv Nurse Pract*;13, 37-38;
80. LAY-FLURRIE K. 2004. The properties of hydrogel dressings and their impact on wound healing. *Prof Nurse*;19, 269-273;
81. JONES V, MILTON T. 2000. When and how to use hydrogels. *Nurs Times*;96, 3-4;
82. HAMPTON S. 2004. A small study in healing rates and symptom control using a new sheet hydrogel dressing. *J Wound Care*;13:297-300; Bale S, Banks V, Haglestein S, Harding KG. 1998. A comparison of two amorphous hydrogels in the debridement of pressure sores. *J Wound Care*;7, 65-68; Kaya AZ, Turani N, Akyuz M. 2005. The effectiveness of a hydrogel dressing compared with standard management of pressure ulcers. *J Wound Care*;14, 42-44;
83. SZYCHER M, LEE SJ. 1992. Modern wound dressings: a systematic approach to wound healing. *J Biomater Appl*;7, 142-213;
84. HEYNEMAN A., BEELE H., VANDREWEE K. AND DEFLOOR T. 2008. A systematic review of the use of hydrocolloid in the treatment of pressure ulcers. *J Clin Nurs*, 17, 1164-1173;
85. BANKS V, HAGELSTEIN S, THOMAS N, BALE S, HARDING KG. 1999. Comparing hydrocolloid dressings in management of exuding wounds. *Br J Nurs*;8, 640-646;
86. KANNON GA, GARRETT AB. 1995. Moist wound healing with occlusive dressings: a clinical review. *Dermatol Surg*;21, 583-590;
87. OHURA N, ICHIOKA S, NAKATSUKA T, SHIBATA M. 2005. Evaluating dressing materials for the prevention of shear force in the treatment of pressure ulcers. *J Wound Care*;14, 401-404;
88. SPRUNG P, HOU Z, LADIN DA. 1998. Hydrogels and hydrocolloids: an objective product comparison. *Ostomy Wound Manage*;44, 36-46;
89. KANNON G.A. AND GARRETT A.B. 1995. Moist wound healing with occlusive dressings: a clinical review. *Dermatol Surg*, 21, 583-590;
90. ICHIOKA S., HARI K., NAKAHARA M. ET AL. 1998. An experimental comparison of hydrocolloid and alginate dressings, and the effect of calcium ions on the behaviour of alginate gel. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg*, 32, 311-316;
91. FLETCHER J. 2005. Understanding wound dressing: alginates. *Nurs Times*, 101, 53-54;
92. TAYLOR B.A. 2003. Selecting wound healing products: choices for long-term care settings. *Adv Nurs Pract*, 11, 63-6;
93. SAYAG J, MEAUME S, BOHBOT S, 1996 Healing properties of calcium alginate dressings. *J Wound Care*.;5(8), 357-362;
94. SEGAL H.C., HUNT B.J. AND GILDING K. 1998. The effects of alginate and non alginate wound dressing on blood coagulation and platelet activation. *J Biomater*, 12, 249-257;

95. PIRONE L.A., BOLTON L.L., MONTE K.A. AND SHANNON R.J. 1992. Effect of calcium alginate dressings on partial-thickness wound in swine. *J Invest Surg*, 5, 149-153;
96. BELMIN J., MEAUME S., RABUS M.T. AND BOBBOT S. 2002. Sequential treatment with calcium alginate dressing and Hydrocolloid dressing accelerates pressure ulcer healing in older subjects: a multicenter randomized trial of sequential versus nonsequential treatment with hydrocolloid dressing alone. *J Am Geriatr Soc*, 50, 269-274;
97. PIAQUIDIO D. AND NELSON D.B. 1992. Alginates: A new dressing alternative. *J Dermatol Surg Oncol*, 18, 992-995;
98. EAGLSTEIN W.H. AND FALANGA V. 1987. Occlusive dressings. *Am Fam Physician*, 35, 211-216;
99. BRADLEY M, CULLUM M. AND NELSON E.A. PETTICREW M., SHELDON T AND TORGERSON D. 1999. Systematic review of wound care management. (1) e (2). Dressing and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health Technol Assess*, 3, 17, 1-126;
100. BALE S, HAGELSTEIN S, BANKS V & HARDING K. G. 1998. Costs of dressings in the community. *Journal of Wound Care* 7, 327-330;
101. HESS C.T. 2005. *Wound care*, 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins;
102. SPENCER E.A. AND NAHASS G.T. 1997. Topically applied bovine collagen in the treatment of ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol*, 133,817-818;
103. MARZIN L. AND ROUVEIX B. 1982. An evaluation on collagen gel in chronic leg ulcer. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis*, 71, 1373-1378;
104. GRAUMLICH JF, BLOUGH LS, MCLAUGHLIN RG, MILBRANDT JC, CALDERON CL, AGHA SA & SCHEIBEL LW. 2003. Healing pressure ulcers with collagen or hydrocolloid: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 51, 147-154;
105. CANNON B.C. AND CANNON J.P. 2004. Management of pressure ulcers. *Am J Health Syst Pharm*, 61, 1895-1905;
106. LANDI F., ALOE L., RUSSO A., ET AL. 2003. Topical treatment of pressure ulcers with nerve growth factor: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, 139, 635-641;
107. REES RS, ROBSON MC, SMIELL JM, et al. 1999. Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers: a phase II randomized, double-blind, placebo controlled study. *Wound Repair Regen*, 7, 141-147;
108. ROBSON M.C., PHILLIPS L.G., THOMASON A., et al. 1992. Recombinant human derived growth factor: BB for the treatment of chronic pressure ulcer. *Ann Plas Surg*, 29, 193-201;
109. KALLIANINEM L.K., HIRSHBERG J., MARCHANT B. AND REES R.S. 2000. Role of the platelet-derived growth factor as an adjunct to surgery in the management of the pressure ulcers. *Plast Reconstr Surg*, 106, 1243-1248;
110. ROBSON M.C., PHILLIPS L.G., LAWRENCE W.T., et al. 1992. The safety and the effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg*, 216, 401-408;

111. GOLDMAN R. 2004. Growth factors and chronic wound healing: past, present and future. *Adv Skin Wound Care*, 17, 24-35;
112. BARROIS B. CARLES M., TELL L., TOUSSAINT J. AND BONNEFOY M. 2007. Efficacy and tolerability of hyaluronic (Ialuset). *Mdrugs R D*, 8, 267-273;
113. WEST DC, HAMPSON LN, ARNOLD F, ET AL. 1985. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science*, 228, 1324-1331;
114. BERNAKE DN, MARWALD RR. 1979. Effects of hyaluronic acid on cardiac cushion in collagen matrix cultures. *Texas Respiratory Biological Medicine*, 39, 271-285;
115. AHLGREN T. AND JARSTRAND C. 1984. Hyaluronic acid enhanced phagocytosis of human monocytes in vitro. *J Clin Immunol*, 4(3), 246-249;
116. FOSTER AM, BATES M, DOXFORD M, EDMONDS ME. 1999. The treatment of indolent neuropathic ulceration of the diabetic foot with HYAFF. *Diabetic Med*, 16:S94;
117. SHEEHAN C, MENESES P, ENNIS WJ. 2001. Hyaluronan in the management of recalcitrant venous ulcers. Poster presentation, Symposium for Advanced Wound Care, Las Vegas, Nev. April 2001;
118. COLLIER M. Know how: a guide to vacuum-assisted closure. *Nursing Times*. 1997;(Supplement) January;
119. SINHA S.N. AND AMARASENA I. 2008. Does phenytoin have a role in the treatment of pressure ulcers?. *Wound Practice and Research*, 16(1), 37-41;
120. TALAS G, BROWN RA & MCGROUTHER DA. 1999 Role of phenytoin in wound healing: a wound pharmacology perspective. *Biochem Pharmacol*, 57(10), 1085-94;
121. ANSTEAD GM, HART LM, SUNAHARA JF & LITER ME. 1996. Phenytoin in wound healing. *Ann Pharmacol*, 30, 768-75;
122. SUBBANNA P.K., SHANTI F.X. M., GEORGE J., THARION G., NEELAKANTAN N., DURAI S., CHANDY S. J., MATHEW B.S. AND SURESH R. 2007. Topical phenytoin solution for treating pressure ulcers: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Spinal Cord*, 45, 739-743;
123. PITIAKOUDIS M., GIATROMANOLAKI A., ILIOPOULOS I., SIMOPOULOS C. AND PIPERIDOU C. 2004. Phenytoin- induced lymphocytic chemotaxis, angiogenesis and accelerated healing of decubitus ulcer in patient with stroke. *J Int Med es*, 32, 201-205;
124. BREM H., BALLEUX J., BLOOM T., KERSTEIN M.D. AND HOLLIER L. 2000. Healing of diabetic foot ulcers and pressure ulcers with human skin equivalent: a new paradigm in wound healing. *Arch Surg*, 135, 627-634;
125. DINI V., BERTONE M.S. AND ROMANELLI M. 2006. Prevention and management of pressure ulcers. *Dermatologic Therapy*, 19, 356-364;
126. SAXENA V., HWANG C.W., HUANG S., EICHBAUM Q., INGBER D. AND ORGILL D.P. 2004. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plas Reconstr Surg*, 114, 1086-1098;

127. VENTURI M.L., ATTINGER C.E., MESBAHI A.N., HESS C.L. AND GRAW K.S. 2005. Mechanism and clinical applications of the vacuum- assisted closure (VAC) device: a review. *Am J Clin Dermatol*, 6, 185-194;
128. SHIRAKAWA M. AND ISEROFF R.R. 2005. Topical negative pressure devices: use for enhancement of healing chronic wounds. *Arc Dermatolo*, 141,1449-1453;
129. REGN M.A., TEASELL R.W., DALTON L., KEAST D., MORTENSON W.B. AND AUBUT J.A.L. 2009. A dsystematic review of therapeutic intervention for pressure ulcers after spinal cord injury. *Arch Phys Rehabil*, 90, 213-231;
130. NUSSBAUM E.L., BIEMANN I. AND MUSTARD B. 1994. Comparison of ultrasound/ultra-violet-C and laser for treatment of pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Phys Ther*, 74, 812-823;
131. KLOTH L.C., FEEDAR J.A. 1988. Acceleration of wound healing with high voltage, monophasic, pulsed current. *Phys Ther*,68,503-508;
132. CULLUM N., NELSON E.A., FLEMMING K. AND SHELDON T. 2001. Systematic review of wound care management: (5) beds; (6) compression; (7) laser therapy, therapeutic ultrasound electrotherapy and electromagnetic therapy. *Health Technolog Assess*, 5, (9), 1-221;
133. BAKER L.L., RUBAYI S., VILLAR F., DEMUTH S.K. 1996. Effect of electrical stimulation waveform on healing of ulcers in human beings with spinal cord injury. *Wound Repair Regen*, 4,21-28;
134. BOGIE K.M., REGER S.I., LEVINE S.P., SAHGAL V. 2000. Electrical stimulation for pressure sore prevention and wound healing. *Assist Technol*, 12, 50-66; Colebrook L, Hood AM. 1948. Infection through soaked dressings. *Lancet*, 252, 682-683;
135. BOLTON L., MCNEES P., VAN RIJSWIJK L., DE LEON J., LYDER C., KOBZA L., ET AL. 2004. Wound-healing outcomes using standardized assessment and care in clinical practice. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 31, 65-71;
136. DELLA CORTE A., MANCONE M., CANONICO S.: La terapia topica radiante con WARM UP nelle ulcere a carattere flogistico;
137. XAKELLIS GC, CHRISCHILLES EA. 1992. Hydrocolloid versus saline gauze dressing in treating pressure ulcers: a cost-effectiveness analysis. *Arch Phys Med Rehabil*:73, 463-469;
138. COLWELL JC., FOREMAN M.D. Trotter J.P. 1992. A comparison of the efficacy and cost-effectiveness of two methods of managing pressure ulcers. *Decubitus*, 6, 28-36;
139. XAKELLIS G.C., CHRISCHILLES E.A. 1992. Hydrocolloid versus saline gauze dressings in treating pressure ulcers: a cost-effective analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 73, 463-469;
- 140 . MAY S. R. 1990. An algorithm for wound management with natural and synthetic dressings. In: Krasner D, editor. *Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals*. King of Prussia, PA: Health Management Publications, Inc., pp. 301-308;
141. MIZOKAMI F , MURASAWA Y, FURUTA K, ISOGAI Z . Iodoform gauze removes necrotic tissue from pressure ulcer wounds by fibrinolytic activity. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(7):1048-53;

- 142 . LAURENCE LAGARCEA, BÉRANGÈRE TESSIERA, PATRICK HARRYB, BÉNÉDICTE LELIEVREC, DELPHINE BOURNEAU, GUILLAUME DRABLIERA, PASCALE LAINÉ-CESSACA The dangers of iodoform gauze : a retrospective study;
143. Tesi di laurea anno accademico 2009/2010 Facoltà di medicina Veterinaria, Università degli studi di Bari. Dott.ssa Sabrina Fiore. "Efficacia del composto brevettato "MIX 557" nella riparazione delle ferite cutanee: studio sperimentale su Ovino" . Relatore Dott.ssa D. Franchini, correlatore F. Carnevali;
- 144.DRAKE DR, BROGDEN KA, DAWSON DV AND WERTZ PW.(2008) Antimicrobial lipids at the skin surface. *J Lipid Res*, 49, 4-11;
- 145.DESBOIS A.P. AND SMITHV.J. 2010. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl Microbiol Biotechnol*, 85, 1629-1642;
- 146.MAINETTI S. AND CARNEVALI F.2013. An experience with paediatric burn wounds treated with a plant-derived wound therapeutic. *Journal of Wound Care*, 12, 681-685;
- 147.Tesi di Laurea A.A. 2013-2014. ONE VET®: UNA MISCELA DI FITOTERAPICI PER LA TERAPIA DELLE Piodermite DEL CANE: STUDIO PRELIMINARE. Laureanda Silvia Salvatori, Relatore Dott.ssa G. Della Rocca, correlatore Dott.ssa F. Carnevali;
- 148.IHRKE P.J. 1986. Antibacterial therapy in dermatology. Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy Lx*. Philadelphia: Saunders, 18, 35-39;
- 149.FOURRIER P., CARLOTTI D.N., MAGNOL J.P.1988. Les pyodermite superficielles. *Pratique medicale et chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 23, 473-84;
- 150.HARVEY R.G.1996. Tylosin in the treatment of canine superficial pyoderma. *Vet Rec*, 139, 185-187;
- 151.PARADIS M., ABBEY L., BAKER B., COYNE M., HANNIGAN M., JOFFE D., PUKAY B., TRETTIEN A., WAISGLASS S., WELLINGTON J.2001. Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (ZeniquinR) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial. *Vet Dermatol*, 12, 163-169;
- 152.SCOTT D.W, PETERS, J., AND. MILLER, W. H., JR.2006. Efficacy of orbifloxacin tablets for the treatment of superficial and deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs *Can Vet J.*; 47(10): 999ets fo;
- 153.BERGAN T. 1981: Pharmacokinetics of tissue penetration of antibiotics. *Rev Infect Dis*, 3, 45-66;
- 154.NOBLE W.C., KENT L.E.1992. Antibiotic resistance in *Staphylococcus intermedius* isolated from cases of pyoderma in the dog. *Vet. Dermatol.*, 3,71-74;
- 155.QUINN P.J., CARTER M.E., MARKEY B., CARTER G.R.1994. *Staphylococcus* species. In *Clinical Veterinary Microbiology*. Mosby-Year Book Europe, London, UK, 118–126;
- 156.LLOYD DH, LAMPORT AI, FEENEY C.1980-1996. Sensitivity to antibiotics amongst cutaneous and mucosal isolates of canine pathogenic staphylococci in the UK, *Vet. Dermatol*, 7,171-175;

157. LLOYDE D.H., LAMPORT A.L., NOBLE W.C., ET AL. 1999. Fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus intermedius*. *Veterinary Dermatology*, 10, 249-51;
158. WERCKENTHIN C., CARDOSO M., MARTEL J.L., SCHWARZ S. 2001. Antimicrobial resistance in staphylococci from animals with particular reference to bovine *Staphylococcus aureus*, porcine *Staphylococcus hyicus* and canine *Staphylococcus intermedius*. Review article. *Vet. Res.*, 32, 341-362; 159 Holm et al. 2002;
159. HOLM B.R., PETERSSON U., MORNER A., BERGSTROM K., FRANKLIN A., GREKO C. 2002. Antimicrobial resistance in staphylococci from canine pyoderma: a prospective study of first-time and recurrent cases in Sweden. *Vet. Rec.*, 151, 600-605;
160. RANTALA M., LAHTI E., KUHALAMPI J., PESONEN S., JÄRVINEN A.K., SAIJONMAA-KOULUMIES L., HONKANEN-BUZALSKI T. 2004. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. in dogs given antibiotics for chronic dermatological disorders, compared with non-treated control dogs. *Acta vet. scand*, 45, 37-45;
161. LOEFFLER A., LINEK M., MOODLEY A., GUARDABASSI L., SUNG J.M.L., WINKLER M., WEISSAND R., LLOYD D.H. 2007. First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Veterinary Dermatology*, 18, 6, 412-421; 162 Medleau et al., 1986;
163. PAK I.S., HAN H.R., SHIMIZU A. 1999. Characterization of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dogs in Korea. *J. Vet. Med. Sci.*, 61, 1013-1018;
164. LOEFFLER ET AL, 2001;
165. HIRSH D.C., LING G.V., RUBY A.L. 1980. Incidence of R-plasmids in fecal flora of healthy household dogs. *Antimicrob. Agents Chemother*, 17, 313-315;
166. MONAGHAN C., TIERNEY U., COLLERAN E. 1981. Antibiotic resistance and R-factors in the fecal coliform flora of urban and rural dogs. *Antimicrob. Agents Chemother*, 19, 266-270;
167. VAN BELKUM A., VAN DEN BRAAK N., THOMASSEN R., VERBRUGH H., ENDTZ H. 1996. Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. Letter to the Editor. *Lancet*, 348, 1038-1039;
168. DONSKEY C.J. 2004. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis*, 39, 219-226;
169. PATERSON D.L., ROSSI F., BAQUERO F., HSUEH P.R., WOODS G.L., SATISHCHANDRAN V., SNYDERT.A., HARVEY C. M., TEPPLER H., DINUBILE M.J., AND CHOW J. W. 2005. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J. Antimicrob. Chemother.*, 55, 965-973;
170. BEN-AMI R., SCHWABER M.J., NAVON-VEENZIA S., SCHWARTZ D., GILADI M., CHIMELNISTKY I., LEAVIT A., CARMELI Y. 2006. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*, 42, 925-934;

- 171 . ROSSI F., BAQUERO F., HSUEH P.R., PATERSON D.L., BOCHICCHIO G.V., SNYDER T.A., SATISHCHANDRAN V., MCCARROLL K., DINUBILE M.J., AND CHOW J.W.2006. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J. Antimicrob. Chemother*, 58, 205–210;
- 172.LEE, S. Y., S. KOTAPATI, J. L. KUTI, C. H. NIGHTINGALE, AND D. P. NICOLAU.2006. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 1226–1232;
- 173.SCHWABER MJ, NAVON-VENEZIA S, KAYE KS, BEN-AMI R, SCHWARTZ D, CARMELI Y.2006.Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamaseproducing *Enterobacter*. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 1257–1262;
- 174.POP-VICAS A., STROM J., STANLEY K. AND D’AGATA E.M.C. 2008. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria among Patients Who Require Chronic Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 752-758;
- 175.LAUCHLI S. (2012) 1 Primary Wound Dressing®: clinical experience. A novel wound dressing, formulated from natural oils, promotes effective healing, protects periwound skin and leads to an impressive induction of granulation tissue, even in deep wounds. *HHE* 1-3;
- 176.LAUCHLI S. HAFNER J., WEHRMAN C., FRENCH L.E. AND HUNZIKER T. (2012) Post-surgical scalp wounds with exposed bone treated with a plant derived wound therapeutic. *J. W. C.*, 21, 228;
- 177.FIORELLA CARNEVALI, MARCO ARGENTIERI, GRAZIANO IPPEDICO, CARLO ALBERTO MINNITI, LUIGI AMODIO, LUIGI MELLANO, STEPHEN ANDREW VAN DER ESCH’(2014). Managing horse wounds either presenting or not with exuberant granulation tissue using an innovative wound dressing: A retrospective non-controlled study, *Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 1(2), 6-16;
- 178.STASHAK TS. (1991) Principles of wound healing. In: Stashak TS ed. *Equine Wound Management*. First Edition pp 1-18;
- 179.CUKJATI D, REBERSEK S. AND MIKLAVCIC D. 2001. A reliable Method of determining wound healing rate. *Med. Biol. Eng.&Comput.*, 39,263-271;
- 180.FLANAGAN M. 2003. Improving accuracy of wound measurement in clinical practice. *Ostomy Wound Managemet*, 49,10,28-40;
- 181.MELDUISH. M., PLASSMAN P. AND HARDING K.. 1994. Circumference, area and volume of the healing wounds. *Journal of Wound Care*, 3,8, 380-384;
- 182.SMITH R.B., ROGERS B., TOLSTYKH G.P., WALSH N.E., DAVIS M.G., JR, BUNEGIN L., AND WILLIAMS R. L.. 1998. Three-Dimensional Laser Imaging System for Measuring Wound Geometry. *Lasers in Surgery and Medicine*, 23, 87-93;
- 183.HARDING K.G.. Methods for assessing change in ulcer status. 1995. *Advances in Wound Care*, 8, 4, 37-42;

184.LAGAN K.M., DUSOIR A.E., MCDONOUGH S.M. AND BAXTER G.D.. 2000. Wound Measurement: the comparative reliability of direct versus photographic tracing analyzed by planimetry versus digitizing techniques. Arch. Phys. Med. Rehabil, 81, 1110-1116;

