

# RACCOLTA ABSTRACTS

Wound Academy VI Ed,

Capodrise (Caserta) 16-17-18 novembre 2017

## Ulcera ischemica, dal microcircolo ai grandi vasi: clinica e trattamento

F. Ferrara<sup>1</sup> G. Ferrara<sup>2</sup> L. Ferrara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studio Flebologico Ferrara Acerra (Na) I

<sup>2</sup>Farmacia Ferrara Durazzano (Bn) I

### La patologia clinica delle Ulcere ischemiche

La Patologia Clinica ci insegna che occorre dividere le lesioni trofiche in due importanti categorie: le piaghe e le ulcere. La distinzione, caratterizzata da una valenza pratica e non meramente accademica, si basa sulla loro patogenesi essendo un trauma o un'infezione all'origine della piaga, mentre sempre una necrosi è la causa dell'ulcera. Ad eccezione quindi della patologia neoplastica, tutte le ulcere possono considerarsi innescate da un meccanismo ischemico. Da tale premessa discendono due necessari corollari: la scarsa tendenza alla guarigione spontanea dell'ulcera, in assenza della rimozione della causa dell'ischemia; il ruolo determinante dei fattori locali quali infezione, flogosi dermosclerosi nel determinismo della resistenza alla guarigione di una piaga. Risulta pertanto essenziale definire nosograficamente le ulcere in base alla malattia responsabile delle rispettive patogenesi. Parleremo di ulcera arteriopatica, ma non genericamente di ulcera ischemica, se ben vogliamo tenerla distinta da quella di origine flebostatica; purtroppo il linguaggio comune ha assegnato l'esclusivo attributo di ischemia alla sola ulcera da arteriopatia. Mal volentieri anche noi ci piegheremo all'uso improprio, di quest'attributo. Ma chiarezza va fatta, anche per le ripercussioni terapeutiche, essendo la fisiopatologia ischemica dell'area cutanea strettamente connessa all'anatomia topografica del peduncolo vascolare. Il concetto anatomofunzionale di angiosoma ha fatto comprendere come la risoluzione dell'ischemia distrettuale dipenda delle diverse organizzazioni della perfusione arteriosa. Tuttavia una troppo facile identificazione dell'angiosoma con l'*arteriosoma*, ci ha impedito di pensare con altrettanto rigore anatomofunzionale al *flebosoma*. Una entità anatomofisiopatologica che spiega la stretta relazione tra le lesioni distrofiche di una ben definita area cutanea il drenaggio di un determinato peduncolo venoso, un presupposto questo di evidente rilevanza terapeutica, capace di illuminare il gesto chirurgico, come di superare certi trattamenti poco convincenti, quali la scleroterapia di vene così dette nutrici delle ulcere flebo statiche. La possibilità di poter prevedere il punto critico di ischemia condiziona quindi il successo terapeutico in termini di prevenzione utile della lesione ulcerativa. Tale soglia di criticità ischemica si identifica con una SPP (skin perfusion pressure) < 40mmHg oggi misurabile a mezzo del Laser doppler.

### I) Il trattamento della ischemia

Proprio il tempestivo ed adeguato trattamento medico e chirurgico hanno un ruolo fondamentale nei pazienti affetti da ulcere ischemiche da arteriopatia. Esso può così schematizzarsi:

- 1) rivascolarizzazione indiretta che ha come obiettivo la formazione di nuovi vasi o capillari indotti da metodi non diretti, quindi non chirurgici, dalla somministrazione di farmaci o dall'uso di medical devices. Essendo attuata quando non vi è indicazione chirurgica, risulta proponibile solo nelle lesioni distali (rispetto all'asse femorale) Essa comprende il blocco farmacologico gangliare, l'uso di Prostanoidi, il cateterismo peridurale, la SPS (spinal cord stimulation).
- 2) rivascolarizzazione diretta indicata nelle lesioni aorto-iliaco femorali e femorodistali consistenti in procedure endovascolari o chirurgiche (TEA, By-pass, innesti)

### II) Il trattamento della lesione

Il trattamento locale segue delle regole base sempre valide per le svariate forme cliniche dell'ischemia.

Le lesioni ischemiche possono presentarsi come:

- ulcere a localizzazione varia, spesso multipla, con compromissione variabile dei tessuti superficiali e profondi;
- gangrena secca o gangrena umida;

- ulcere come sequele di interventi chirurgici di rivascularizzazione, o di amputazione;
- lesioni ischemiche acrali negli sclero-dermici, nei pazienti con malattia embolica arteriosa o con malattia di Raynaud o da perniosi ecc.

Prima della rivascularizzazione, ove questa sia indicata e possibile, le ulcere ischemiche andrebbero trattate con garza non aderente associando una riduzione di carico pressorio che può essere realizzato, negli arti inferiori, attraverso modifiche della scarpa, scarpe ortopediche e tecniche di ingessatura dipendenti della localizzazione dell'ulcera e dalla gravità dell'ischemia.

Dopo la rivascularizzazione è ancora più importante ridurre il "carico" ed evitare i traumi ripetitivi da calzatura. Senza tali accorgimenti si rischia di compromettere gli effetti benefici della rivascularizzazione.

Da tutti gli autori il concetto di "buona pratica clinica" viene associato alla possibilità di utilizzo di un "range", il più ampio possibile, di prodotti tecnologici per il trattamento delle lesioni trofiche.

Se ben utilizzata, secondo protocolli prestabiliti, la possibilità di scelta della tecnologia diventa risorsa essa stessa per il contenimento della spesa sanitaria sempre a patto ci sia, da parte degli utilizzatori, una conoscenza approfondita della clinica, delle tecniche e dei materiali.

Le tecnologie base che sottendono ad un corretto management della lesione cutanea, al di là della sua etiologia, possono essere così, parzialmente, riassunte:

- debridement rapido e selettivo
- antimicrobici topici per la prevenzione delle recidive settiche (Ag ionico, Ag nanocristallino, PHMB) in medicazioni ad azione combinata;
- pressione topica negativa;
- controllo del dolore procedurale; FREM, PESF;
- fattori di crescita;<sup>[1][2][3]</sup>
- uso dei sostituti dermici o di cute da cadavere;

<sup>[1][2][3]</sup> — preservazione della cute perilesionale.<sup>[1][2][3]</sup> La possibilità del clinico di poter usufruire delle tecnologie avanzate disponibili allarga la sua possibilità di intervento e migliora le aspettative di guarigione del paziente.

### 1) Debridement rapido e selettivo

Mentre il debridement delle ulcere neuropatiche nel diabetico può essere eseguito chirurgicamente senza remore, nelle ulcere ischemiche e in quelle da ischemia critica, in particolare, bisogna valutare se procedere con debridement enzimatico o autolitico, meno doloroso e meno traumatico. L'atraumaticità è una prerogativa che bisogna sempre considerare quando si medica un'ulcera cutanea ischemica.

Dopo ogni intervento di debridement, la lesione va medicata frequentemente, se possibile quotidianamente, facendola procedere da irrigazione o pediluvio con acqua di rubinetto e piccole quantità di soluzioni saponose (es: Clorexidina 1%), o con soluzione fisiologica sterile.

Appena i segni locali di infiammazione ed infezione si attenuano, le medicazioni possono essere eseguite ogni due o tre giorni applicando, dopo le irrigazioni con acqua, le medicazioni avanzate ad azione combinata più idonee, scelte in base alle condizioni locali.

Non esistono studi comparativi tra la detersione chirurgica, rispetto a quella enzimatica o a quella autolitica, ma gli esperti sono unanimi nel sostenere che la detersione è essenziale in caso di callo e necrosi e che il debridement chirurgico rappresenta la scelta migliore quando è possibile praticarlo.

Nelle linee guida più recenti la precocità dell'intervento di debridement con rimozione del tessuto definito "non attivo", è stata

enfattizzata, mettendo in risalto il fattore tempo; il debridement deve essere il più rapido possibile e praticato il più precocemente possibile. Esso viene considerato, soprattutto nelle ulcere ischemiche, come l'azione più efficace nell'abbattimento della carica batterica della lesione cutanea.

## 2) Antimicrobici topici per la prevenzione delle recidive settiche in medicazioni ad azione combinata

Il trattamento con le medicazioni avanzate andrebbe riservato, secondo la TASC II, alle ulcere in pazienti già rivascolarizzati secondo i principi base della "Wound Bed preparation". Molto enfattizzato è il ruolo della popolazione batterica presente nel letto dell'ulcera ischemica e soprattutto il ruolo dello stafilococco aureo che rappresenta circa il 30% delle cause di infezione; le infezioni polimicrobiche risultano essere circa il 40% del totale. Le infezioni sono ritenute estremamente pericolose, soprattutto nei pazienti diabetici, perché preludono all'amputazione in una percentuale di casi che, in presenza di osteomielite, può arrivare al 40%. Per tal motivo la terapia antibiotica sistemica mirata non è ritenuta sufficiente, e viene sottolineata l'importanza di associare molto precocemente procedure come la toilette e il drenaggio chirurgico, seguite da terapia antibiotica mirata e prolungata nel tempo. Tutto ciò in preparazione ad un eventuale intervento di rivascolarizzazione. Laddove si è già rivascolarizzato, o in pazienti in cui non si può rivascolarizzare, va eseguito un debridement chirurgico, o idrochirurgico dell'ulcera e successivamente il trattamento con medicazioni avanzate e/o con tecnologie adeguate allo status clinico della lesione cutanea. Pur essendo segnalato almeno uno studio clinico che testimonia l'efficacia di una medicazione arricchita con argento ionico nell'accelerare la guarigione delle lesioni croniche ed un altro studio sull'efficacia dello iodio cadexomero, in letteratura non esistono evidenze definitive dell'efficacia delle medicazioni con antisettici, seppur queste vengono abbondantemente utilizzate nella pratica quotidiana e alcuni studi, ne dimostrano vantaggi ed economicità. Un contributo importante è stato dato, nella nostra esperienza, dall'uso del permanganato di potassio, preparato ufficialmente a diluizioni spinte (1:10.000), nel riuscire a coniugare una buona antisepsi alla sicura assenza di citotossicità. È stato, però, recentemente introdotto il concetto di "recidiva settica" che corrisponde alle fasi in cui si ha, nella storia clinica delle lesioni cutanee, un arresto del processo di guarigione determinato da un aumento della carica batterica del letto dell'ulcera. È proprio nella prevenzione delle recidive settiche che gli autori confermano l'efficacia delle medicazioni con antisettici. Potrebbe trattarsi della collocazione definitiva di questo tipo di medicazioni avanzate nel management delle lesioni ulcerative cutanee.

## 3) Pressione topica negativa

Nelle lesioni nelle quali l'essudazione non è controllabile con le medicazioni assorbenti è possibile l'utilizzo della pressione topica negativa, soprattutto nel piede diabetico e nelle lesioni dopo amputazione parziale. Purtroppo la revisione della letteratura, al momento, non fornisce le evidenze per poter affermare che tale tecnologia è in grado di accelerare i processi di guarigione delle ulcere. Tuttavia la pressione topica negativa viene sempre più utilizzata con grande soddisfazione di operatori e pazienti, oggi implementata dalla tecnologia con la sua associazione alla perfusione del letto ulceroso (NPWTi-d). Alcuni lavori scientifici di farmacoeconomia hanno dimostrato che l'utilizzo di questi sistemi di medicazione determina la diminuzione dei costi economici e sociali nella gestione dei pazienti affetti da ulcera agli arti inferiori; purtroppo non sono studi considerati utili per ottenere delle raccomandazioni d'uso di gradi elevati.

## 4) Dolore

Il controllo del dolore in pazienti con ulcera ischemica è estremamente difficile e si esacerba al cambio delle medicazioni. Il dolore procedurale richiede svariati accorgimenti per i quali si rimanda al documento di posizionamento EWMA del 2004. Il rilascio di FANS attraverso medicazioni avanzate (schiume di poliuretano) può contribuire a ridurre il dolore in alcuni pazienti "responder" nelle ulcere vasculitiche, dove c'è una forte componente infiammatoria, e nelle ulcere ischemiche, soprattutto quelle sclerodermiche con sufficiente componente essudante. Il controllo del dolore può essere, in alcuni pazienti, realizzato attraverso l'uso della terapia FREMS (frequency rhythmic electrical modulation system), una metodica confortevole, di facile applicazione e ben accettata dai pazienti. La riduzione del dolore, nei pazienti responder avviene già dopo 24-36 ore e i tassi di guarigione risultano velocizzati. Anche per questa tecnologia mancano studi clinici rilevanti. LA PESF, cioè l'uso dei campi elettrostatici pulsati, agisce migliorando la deformabilità dei globuli rossi e la capacità di ristabilire il pH ematico ottimale, regolando l'attività arteriolare; ha le caratteristiche per poter essere, nel breve periodo, una tecnica di trattamento adiuvante per il ripristino dell'omeostasi micro-circolatoria nei pazienti con ischemia critica cronica, e la conseguente velocizzazione dei processi di guarigione delle ulcere ischemiche.

## 5) Sostituti dermici

Una netta riduzione del dolore si ha, in genere, dopo l'applicazione di un innesto di derma artificiale (connettivo acellulare bovino o da squalo o collagene equino su supporto di silicone) o di cute da cadavere. Il derma artificiale può essere utilizzato anche su superfici avascolari (copertura di tendini e ossa) in quanto viene colonizzato da neovasi provenienti dai tessuti vicini.

Queste tecniche chirurgiche vanno considerate nelle ulcere ischemiche solo dopo la rivascolarizzazione o nei casi di ischemia critica non rivascolarizzabile stabilizzata dopo trattamento farmacologico intensivo con prostaciline. Molto utile l'uso del derma bioingegnerizzato nei pazienti sclerodermici e in alcuni casi di piede diabetico, anche dopo amputazione parziale. A rivascolarizzazione completa si rimuove il silicone e, se necessario, si procede all'innesto autologo. Sembra che la cute riparata con questo sistema sia più elastica e funzionale rispetto alla procedura con cute omologa.

#### 6) Fattori di crescita

La fase di riepitelizzazione, soprattutto se la procedura di rivascolarizzazione ha avuto successo, può avvenire spontaneamente nelle ulcere di piccole dimensioni. Le ulcere più grandi possono richiedere l'utilizzo di alcuni ulteriori presidi come il fattore di crescita di derivazione granulocitaria (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) e il fattore di crescita di derivazione piastrinica (platelet-derived growth factor (PDGF)-BB umano ricombinante).

#### 7) Cute perilesionale

La cute perilesionale nei pazienti con ischemia periferica si presenta secca e disidratata. L'uso di creme emollienti è particolarmente utile nel preservarla perché evita la formazione di fessurazioni che spesso sono alla base della formazione di nuove ulcere. La secchezza della cute e la xerosi diminuiscono la migrazione cellulare e la deposizione di matrice extracellulare, alterando il processo riparativo. Un'efficacia protettiva è stata rilevata con l'uso di una pasta ad ossido di zinco al 50%, di produzione officinale. Essa rappresenterebbe un ottimo impermeabile, non interferente con la traspirazione cutanea, verso le secrezioni dell'ulcera, ricche di MMP capaci di distruggere i tessuti perilesionali.

#### **Bibliografia**

1. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental studies and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987;40(2):113-41.
2. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, et al. Angiosomes of the foot and ankle clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:261S-93S.
3. Guarnera G, Papi M : "L'ulcera cutanea degli arti inferiori", Monti ed., 1998
4. Yamada T. et Al: Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs— Comparison with other noninvasive diagnostic methods *J. Vascular Surgery* Volume 47, Number 2 pp 318-23
5. Linee Guida della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) Gruppo di studio arteriopatia diabetica - *Guidelines of the Italian Association of Angiology and Vascular Pathology (SIAPAV) - Study Group on diabetic arteriopathy*. Review of the Italian Association of General Medicine No. 2 • April 2010.