

Appunti dr. Pasquale Longobardi

4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, Yokohama (Giappone) 2-6 settembre 2012

Nota: le sigle fanno riferimento al numero dell'abstract negli Atti del Congresso.

Il prossimo Congresso World Union of Wound Healing Societies sarà in Firenze, l'ultima settimana di settembre 2016

II-2 Kelman Cohen "The Wound Healing Coalition educating the Nation about wound healing and needs" (lettura magistrale)

Presentata l'attività della Coalizione internazionale delle Società Scientifiche del settore della riparazione tissutale (Wound Healing Coalition) al fine di migliorare la conoscenza delle persone (pubblico) in merito alla cura delle ulcere cutanee affinché possano prendere la migliore decisione per il loro problema. Inoltre la Coalizione ha l'obiettivo di incrementare i fondi che i Governi investono in tale settore.

Epidemiologia

PA043 David Margolis "Analysis of Lower Extremity Amputation (LEA) trend among those with diabetes in the US"

Negli USA la prevalenza del piede diabetico è del 6% (in media, con punte fino al 15% negli anziani). La prevalenza dell'amputazione del piede diabetico è del 1-2% (in media). La mortalità per anno (x100) in presenza di piede diabetico è del 10.9% e del 21% quando sia presente amputazione dell'arto inferiore.

Costo annuale (negli USA) per il trattamento del piede diabetico: 35.1 (x 1000 US dollari); per l'amputazione: 4.1 (x 1000 USD).

L'Autore ha utilizzato nel Wound Care il principio generale applicato in geografia: *"tutto è correlato, ciò che è vicino è maggiormente correlato rispetto a ciò che sia distante"* dimostrando che, negli USA, esistono delle aree dove la prevalenza del piede diabetico e le amputazione sono maggiori rispetto ad altre aree. Non c'è correlazione con l'entità del rimborso. I fattori che determinano la prevalenza del piede diabetico e le complicanze sono: facilità di accesso alle cure; diverso rischio nelle diverse popolazioni; formazione del personale; preferenze dei pazienti (stili di vita, luoghi di cura).

PA044 Keith F. Cutting "Biofilm based Wound Care"

Approccio olistico: valutare le patologie sottostanti. E' essenziale il debridement che per essere efficace deve rimuovere tutte le cavità e le fistole presenti nella ferita. La somministrazione di una combinazione di antibiotici permette di abbattere una parte della carica batterica. Gli antibiotici possono essere somministrati per via topica o sistemica. Presentato un prodotto topico (Sanguitec), un gel di nanolipidi che veicolano antibiotici (eccetto penicillina e cefalosporine che attualmente non è possibile stabilizzare nel gel). Esso contiene anche acido acetilsalicilico (aspirina) e hamamelitannin che inibiscono il biofilm. Infine, lo studio delle Polymerasis Chain Reaction (PRC) permette di personalizzare il trattamento

PA045 Robert Kirsner "The impact of Wound therapies"

L'Autore segnala che nonostante le ulcere cutanee croniche abbiano una maggiore prevalenza rispetto alla maggior parte dei tumori, questi ultimi sono molto meglio affrontati dalla Food and Drug Administration (FDA) in USA.

La mortalità a cinque anni per il tumore della prostata è dell'8%; per le ulcere degli arti inferiori è del 45%. Le ulcere da pressione sono fattore di rischio per mortalità a due anni (Odd Ratio: 2.2)

Eppure le linee guide della FDA prevedono otto endpoints per i tumori e solo uno per le ulcere croniche. Possibili endpoints per il trattamento delle ulcere croniche potrebbero essere: completa epitelizzazione; percentuale di guarigione; sopravvivenza senza ulcera.

Ci sono due modi di prevedere l'andamento dell'ulcera: la riduzione della superficie a quattro settimane oppure valutare le dimensioni (1 punto se l'ulcera è oltre cinque cm²) e la durata della ferita (1 punto se > 6 settimane).

L'Autore presenta studi che evidenziano l'efficacia dell'utilizzo dei fattori di crescita nella riparazione della ferita, rispetto al placebo

PA 046 Masatoshi Abe "Differential diagnosis of intractable chronic wounds"

E' essenziale osservare l'obiettività dell'ulcera e riportarla accuratamente nel diario clinico. Ciò permette di rilevare precocemente eventuali ritardi di guarigione rispetto al normale processo fisiologico previsto.

Rispetto alle ferite acute, nelle ferite croniche c'è la riduzione di diversi fattori di crescita: EGF, FGF, PDGF, VEGF, TNF; mentre altri fattori di crescita sono simili. Le interleuchine aumentano nelle ulcere cutanee croniche.

L'Autore presenta immagini di diversi tipi di ulcere per facilitare l'apprendimento della diagnosi differenziale. Il Pioderma gangrenoso è associato ad altre patologie infiammatorie sistemiche (p.es. MICI); inizia con delle papule che progredisce rapidamente; al centro delle papule c'è ulcerazione; l'ulcera del pioderma è abbondantemente fibrinosa. Il Carcinoma basocellulare tipicamente ha una ipercromatosi dei bordi o papule intorno ai bordi.

Ulcere vascolari

PA068 Takashi Yamaki "Advanced Chronic Venous Insufficiency is associated with an increased calf muscle deoxygenation"

Presentato studio sperimentale su arti inferiori (calf muscle), affetti da insufficienza venosa periferica rispetto al gruppo controllo. Negli arti con ulcera venosa c'era un significativo incremento del Retention Index (RI) calcolato con la NIRS. La capacità di riconoscere gli stati precoci della insufficienza venosa è significativamente incrementata se la NIRS è utilizzata con questi cut-off point: FI > 0,2 micromoli/litro x secondo; RI > 2,9. La NIRS ha una sensibilità del 94,3% e una specificità 85.7%.

PA069 Luc Tèot "Management of necrotic vascular wounds"

L'Autore presenta diverse situazioni dove sia necessario scegliere se effettuare la rimozione della necrosi e per quale estensione. Il criterio generale è che prima di eseguire un debridment esteso sia necessario prima valutare il circolo arterioso. Solo in presenza di un flusso ematico sufficiente, è possibile un debridment esteso.

Il debridment esteso deve essere eseguito con metodo meccanico (bisturi). L'idropulizia (Versajet) va bene per il debridment meno esteso. Così come il debridment tramite radiofrequenza.

Qualora il debridment non sia possibile per la presenza di una grave arteriopatia periferica, l'Autore segnala l'efficacia di un nuovo prodotto (Flammacerium) da utilizzare per diversi mesi. Esso riduce la carica batterica e l'infiammazione, fattori correlati con l'incidenza della re-necrosi (recidiva della necrosi dopo una accurata pulizia chirurgica). I risultati preliminari sono ottimi.

Per ridurre il biofilm (correlate con la recidiva della necrosi) è stato applicato un nuovo dispositivo medico: Veraflo (lavaggio pulsato). L'Autore segnala un caso trattato per diverso tempo, dove Veraflo è stata efficace dove la Terapia a Pressione Negativa aveva fallito.

Nota: l'Autore, rispondendo alle domande, ha chiarito che l'escara deve essere preferibilmente rimossa perché ritarda il processo di guarigione. Per esempio, rimuovendo l'escara si nota un incremento della ossimetria transcutanea perilesionale.

PA070 Kerrie A. Coleman "What new for venous leg ulcers in Queensland Australia"

Nel trattamento dell'ulcera venosa, oltre alle medicazioni avanzate e alla terapia compressiva, il moderno approccio è basato sulla educazione del paziente al movimento (deambulazione) e sull'applicazione di linee guida condivise (*nota: l'Autrice ha citato l'importanza di test con idrossiurea*).

E' in atto, in Australia, uno studio in doppio cieco sulla efficacia della **ossigenoterapia iperbarica**.

PA071 Raj Mani "Impaired Wound Healing: more o less technology?"

La tecnologia è fondamentale: dall'utilizzo di internet, alla tecnologia ottica (LaserDopplerFlussimetria), alla cavitazione (per il debridement)

In India le tre principali cause di ulcera cronica sono: diabete, trauma, ulcera da pressione. Il piede diabetico, in India, ha una prevalenza del 10,5% (in media).

La letteratura è concorde su quanto segue:

- per facilitare la diagnosi precoce è da implementare l'utilizzo della doppler velocimetria (per il calcolo dell'Ankle Brachial Index - ABI) e del monofilamento.
- Per il trattamento dell'ulcera venosa è essenziale la terapia compressiva.
- La Terapia a Pressione Negativa accelera la riparazione della ferita quando il fondo sia stato pulito bene.
- L'ossimetria transcutanea è efficace per monitorare il flusso ematico nell'area della lesione e ha un valore predittivo sulla prognosi.
- La Pentossifillina è utile (significatività al limite: $p=0,45$) nel trattamento delle ulcere venose quando utilizzata al doppio della dose.

- La **terapia iperbarica (OTI)** e l'ossigeno topico hanno molti detrattori ma l'Autore ritiene che sia necessario valutare meglio il meccanismo di azione perché potrebbero essere efficaci. Nota: Longobardi precisa che l'OTI è una terapia sistemica che agisce attraverso l'incremento del monossido di azoto. L'OTI differisce profondamente dalla ossigenazione topica.

LS-9 Tissue Engineering Technologies for Growth Factors Promote Tissue Regeneration (lunch seminar)

Yasuhito Tabata

Cell therapy: rigenerazione tessutale e riparazione attraverso il trapianto di cellule

Ingegneria tessutale: rigenerazione tessutale e riparazione attraverso il trapianto di cellule e del loro ambiente locale (matrice extracellulare).

Drug Delivery System (DDS): il farmaco è incorporato in un vettore che ne controlla il rilascio, ne prolunga l'efficacia, facilita l'assorbimento e indirizza il farmaco verso l'obiettivo.

L'ingegneria tessutale ha utilizzato il DDS per veicolare (tramite iniezione nella sede della lesione o per uso locale come medicazione) i fattori di crescita (come bFGF) incorporati in un polimero biodegradabile di idrogel. Il fattore di crescita viene rilasciato solo quando il polimero venga degradato per generare frammenti di polimero idrosolubile. Il prodotto è attivo per venti giorni circa dopo la somministrazione. L'Azienda sponsor del seminario è KAKEN Pharmaceutical Co. Ltd

In caso di arteriopatia ostruttiva periferica vengono effettuate 40 iniezioni del prodotto nell'arto inferiore (polpaccio - calf muscle), in sala operatoria (tempo: 15 minuti). Il risultato è un significativo incremento della capacità di deambulare (risolve la claudicatio) e la guarigione delle ulcere arteriose.

Il prodotto (con bFGF) si è dimostrato efficace nel reimpianto di dita della mano; nel trattamento della peridontopatia; nel reimpianto dei capelli. Migliora l'efficacia del trapianto di miociti cardiaci, potenziando l'efficacia della angioplastica coronarica. Migliora l'efficacia del trapianto di isole pancreatiche favorendo l'angiogenesi. Migliora l'impianto degli innesti a due strati (dermo-epidermici)

Con lo stesso sistema si possono veicolare altri mediatori come la SDF-1, chemiochina che potenzia il reclutamento delle cellule staminali emopoietiche per l'angiogenesi. SDF-1 è implicata nella linfopoiesi; nella formazione del setto interventricolare; nel controllo (homing) delle cellule staminali del sistema linfocitario, delle infezioni da HIV.

L'IGF-1 iniettato, con questo sistema, nell'orecchio interno (di topo) favorisce una significativa ripresa dell'udito, attraverso la rigenerazione del nervo acustico.

Possono essere utilizzate combinazioni di prodotti, per esempio bFGF e TGFβ1.

Il PRP veicolato con polimero di idrogel accelera significativamente la riparazione delle fratture (modello sperimentale: difetto osseo provocato sperimentalmente nell'ulna del coniglio), rispetto al PRP utilizzato tradizionalmente. Per la riparazione dell'osso è stata utilizzata anche una associazione tra SDF-1 e BMP.

Il sistema è stato utilizzato per la rigenerazione dei dischi intervertebrali.

IL-4 Luc Teot "How to integrate new technologies in daily practice" (lettura magistrale)

L'autore presenta i dispositivi per il **debridement**: Versajet è efficace per lesioni di limitate dimensioni, è costoso. Introduce il termine Coblation (controlled ablation) sul quale si basa il WoundWard. Utilizza bassa temperatura e vibrazione per un debridement molto preciso (millimetrico).

L'utilizzo della eritropoietina (EPO) ha dimostrato di essere utile nel trattamento delle ulcere croniche per i suoi diversi poteri, tra i quali l'induzione della angiogenesi.

La **terapia a pressione negativa** (TPN) è entrata nell'uso comune, grazie anche a una attiva campagna pubblicitaria in TV e social network. Un nuovo sistema è Veraflo che utilizza una nuova schiuma e permette di programmare i cicli di lavaggio, fino a poter essere utilizzata come un attivo sistema di irrigazione. Il problema della TPN è il danno iatrogenico da errata applicazione: mostrata una immagine dove vi erano lesioni da pressione da schiuma, tubo drenaggio e mancata applicazione della schiuma nella cavità dell'ulcera da pressione che si voleva trattare.

Sostituti dermici: Integra, Matriderm, Hyalomatrix (italiano), Strattice, Alloderm (non utilizzabile in UE perché allogenico). Integra si associa bene con innesti di cute autologa; con la terapia a pressione negativa o con le cellule staminali che rendono la nuova pelle (scar) più elastica.

Per la copertura della lesione (epidermizzazione), presenta ReCell indicato nelle piccole ferite. Necessita di venti minuti per preparare una combinazione di cheratinociti e melanociti da una biopsia di cute del paziente. La sospensione di cellule è poi spruzzata sulla lesione. La presenza dei melanociti permette alla nuova cute di avere un normale colore, mentre di solito l'utilizzo degli innesti produce pelle bianca. E' costoso.

Altre tecnologie presentate: Athermic Laser MLS e XPANSION (piccolo dermatomo monouso con angolazione delle lame predefinita per migliorare il prelievo).

L'Autore propone l'istituzione di Unità Operative di Vulnologia presso l'Istituto di Dermatologia dell'Università e team di personale esperto in Wound Care che si muova rimanendo connesso tramite tecniche di telemedicina (presentato programma per i-Phone che permette di inserire la localizzazione satellitare del paziente, informazioni su di esso, scheda infermieristica, foto). In caso di comorbidità, il team può consultare un esperto per una consulenza virtuale.

Il futuro è la medicina rigenerativa (cellule staminali, terapia genetica, ecc.)

Diagnostica "You can't manage what you can't measure: the future of theragnostics"

PA 154 Masato Nakamura "Anatomical pattern of arterial obstruction of Critical Limb Ischemia (CLI) in patients with hemodialysis or diabetes"

I pazienti diabetici e/o in emodialisi hanno un danno vascolare più grave (lesioni distali rispetto alla caviglia) e scarsa perfusione periferica. Il rispetto delle linee guide normalmente utilizzate in dialisi non è sufficiente per prevenire l'ischemia periferica. E' necessario considerare il concetto di angiosoma. La valutazione del flusso nell'area lesa prima e dopo la rivascolarizzazione (EndoVascular Treatment - EVT) ha un valore predittivo sulla sopravvivenza dell'area lesa.

PA 155 Breda Cullen "You can't manage what you can't measure: are Litmus Tests the future?"

Nella lettura di una ferita è necessario passare da una descrizione di ciò che si vede (nero = escara; giallo = fibrina; rosso = granulazione; rosa = epidermizzazione) alla ricerca di ciò che non si vede (per esempio: infiammazione = elevato livello di proteasi; riduzione dell'ossigenazione tessutale; ecc.). Litmus Tests permette la rilevazione delle alterazioni biochimiche nella lesione. Systagenix commercializza un test per rilevare una eventuale elevata attività delle proteasi (EPA).

PA 156 Marjana Tomic-Canic "Can we identify more 'receptive receptors' in the wound suburbs"?

Nel piede diabetico si crea una barriera (biofilm) che impedisce il dialogo (fattori di crescita, chemiochine) tra le cellule della riparazione (cheratinociti, piastrine, cellule endoteliali, macrofagi). La biopsia permette di individuare la presenza di nuclei nei cheratinociti e una alterata struttura del derma (sottotipo A, B). Prima del debridement si rileva l'assenza dei recettori dei fattori di crescita (in particolare TGF β) e l'assenza di cellule staminali epidermiche. La situazione migliora dopo il debridement.

L'autrice segnala la individuazione di un pattern genetico (Gene Expression Profile) correlato con il ritardo di guarigione delle ulcere cutanee. Questo permette di individuare dei biomarkers che permettono di riconoscere se le cellule della riparazione sono valide o meno (p.es. β -catenin; c-myc).

L'applicazione pratica in clinica permetterebbe di riconoscere le cellule attive nei bordi della lesione e di utilizzare il debridement in maniera "mirata" per eliminare tutte (e solo) le cellule non valide.

In seguito a una domanda, l'Autrice ha detto che non è possibile – attualmente – sapere quanto lo scarico dell'arto, la tensione dell'ossigeno incidano sulla espressione dei biomarkers delle cellule attive nella riparazione tessutale.

Ulcere venose "Advancement in venous ulcers assessment"

PA118 Marco Romanelli "Advancement in Wound Assessment for Venous Leg Ulcers"

La diagnosi delle ulcere cutanee si basa sulla valutazione clinica esperta, sulla biopsia appropriatamente processata, sulla valutazione della quantità di essudato e perdita di liquido.

Nella valutazione dermatopatologica la fissazione con formalina distrugge la maggior parte delle macromolecole. E' necessario avvalersi di bravi dermatopatologi che utilizzino tecniche come la immunofluorescenza per una corretta diagnostica istologica

Schultz (Wound Rep Reg 2005) ha rivisto la scala colorimetrica per la classificazione delle ulcere introducendo delle colonne relative alle variazioni istologiche e biochimiche per le varie fasi di riparazione delle ulcere cutanee.

Systagenix ha commercializzato un test per misurare l'eccesso di attività delle proteasi nelle ferite.

TEWL permette di quantizzare l'essudato e la perdita di liquidi attraverso la ferita.

Nota: nella discussione Romanelli segnala che nel futuro sarà possibile "colorare" il biofilm che impedisce la normale riparazione di una lesione.

PA119 Andrea E. Nelson "The role of randomized controlled trials in venous leg ulcer management" (e.a.nelson@leeds.ac.uk)

Schema semplice: gruppo di pazienti >> trattamento di scelta >> cosa accade a questi pazienti?

Lo studio con controllo prevede la suddivisione del gruppo di pazienti in due sottogruppi ai quali vengono somministrati due diversi trattamenti per confrontarne l'efficacia.

Lo studio è randomizzato con controllo prevede che l'attribuzione di un paziente a un gruppo o l'altro avvenga sulla base della casualità.

Ci sono diversi tipi di studi randomizzati con controllo: Parallel; Factorial trials, quando si voglia indagare un solo quesito (per esempio: efficacia della pentossifillina rispetto al placebo); ecc.

Gli studi randomizzati controllati sono essenziali per le scelte in Sanità (diagnosi, terapia) e vanno integrati con l'esperienza.

Per esempio la terapia compressiva è meglio che la sua assenza; non c'è evidenza sul tipo di benda più efficace; ecc. Per i farmaci utilizzati nelle patologie venose, è efficace la pentossifillina. Hanno qualche utilità: flavonoidi, mesoglicano, sulodexide, sostituti dermici a doppio strato.

PA120 Valentina Dini "Advancement in pathology assessment in venous leg ulcers"

Importanza della biopsia e della accurata valutazione dermatologica. Nell'ulcera venosa cronica vi è una alterazione dei vasi linfatici rispetto all'ulcera venosa con normale guarigione. Talvolta viene corretta la diagnosi (p.es. carcinoma basocellulare).

La biopsia permette di rilevare un incremento delle citochine infiammatorie nelle ulcere venose croniche. Il TGF β 1 è elevato dopo terapia compressiva. E' possibile rilevare l'angiogenesi.

L'autrice presenta uno studio dermatologico eseguito per evidenziare il processo di riparazione innescato dalla applicazione della amelogenina.

PA121 Raj Mani "The role of microcirculation in vascular ulcers"

Le tecniche per lo studio del microcircolo sono: microscopia binoculare; microscopia video TV; radioisotopi; LaserDopplerFlussimetria (LDF); ossimetria (ptcO₂); spettroscopia a infrarossi (NIRS).

L'ossimetria transcutanea è utile per valutare la prognosi di sopravvivenza dell'area lesa; per verificare il risultato di procedure terapeutiche (p.es. rivascularizzazione); per regolare la somministrazione della ossigenoterapia iperbarica.

La **spettroscopia a infrarossi** permette di valutare l'ossigenazione realmente esistente nei tessuti (senza riscaldamento, come per la ossimetria transcutanea). E' molto utile anche per la valutazione degli inestetismi della pelle (medicina estetica). *Nella discussione viene segnalato che è una tecnica facile da usare ma più costosa della ossimetria transcutanea.*

Nel piede diabetico il flusso ematico a riposo è più elevato sebbene risponda meno alla stimolazione neuropatica. Il 15% dei pazienti con piede diabetico è soggetto a stasi venosa periferica. I capillari sono poco impermeabili al passaggio dei liquidi (edema). Per la diagnosi del microcircolo c'è un'ottima correlazione tra LDF e ptcO₂.

Horse chestnut aescin e diosmina utili nelle ulcere venose cronica. Il supplemento con omega 3 è utile nel piede diabetico.

Nota: nella discussione Andrea E. Nelson precisa che esistono diverse tecniche diagnostiche, un clinico deve scegliere solo quelle che siano effettivamente utili per aiutarlo a curare il problema. E' inutile acquisire informazioni che, magari, sono utili solo per l'ambito della ricerca.

PA122 Jane O'Brien "The overlooked aspect of wound management for adults with venous leg ulcers"

Un buon Range of Ankle Motion (RANGE) è importante per la guarigione dell'ulcera. Il RANGE è correlato con la funzionalità della pompa muscolare della gamba (calf). Il movimento permette di migliorare la funzione della pompa muscolare della gamba, del RANGE e altro. La funzionalità della pompa muscolare si valuta con la pletismografia. Il RANGE si misura con la goniometria bi-planare.

Le resistenze del paziente alla riabilitazione sono: paura di cadere; adattamento a vivere con l'ulcera (scarsa motivazione alla guarigione). I pazienti vanno motivati illustrando loro i benefici della indipendenza ed è necessario rinforzare la loro motivazione evidenziando ogni beneficio ottenuto.

Alcuni esercizi. **Seduto:** alzare entrambe le gambe per tre minuti (ripetere tre volte). **In piedi** dietro una sedia (appoggiare le mani sullo schienale) tre serie di dieci sollevamenti del tallone (mantenendo la punta del piede in contatto con il pavimento).

Rei Ogawa "The most current algorithms of scar management and our recent trials" (Lunch Seminar)\

La sede più frequente del cheloide è il dorso, nella regione scapolare (riduce il movimento della spalla). C'è una predisposizione genetica. Ci sono fattori sistemici: ipertensione; malattie infiammatorie croniche che inneschino una tempesta di citochine; gravidanza e fattori locali: forze meccaniche; inadeguata gestione della umidità del letto della ferita; reazione a corpo estraneo e allergia; infezione.

Il trattamento è basato prevalentemente sulla chirurgia plastica per la rimozione del cheloide e, se necessario, l'applicazione di un lembo. L'Autore preferisce il lembo, rispetto agli innesti, perché garantisce una migliore

elasticità nei movimenti. Nelle zone soggette a movimento viene applicato un sostegno (frame) metallico espansibile.

Nella zona collo – faccia, l'Autore utilizza un lembo sottile di rotazione del muscolo pettorale.

Nella zona ascellare, l'Autore preferisce un lembo di rotazione quadrato o, nei casi peggiori, un lembo vascolarizzato del muscolo toracodorsale.

Per le dita, l'Autore crea un'asola nel fianco del paziente e vi fissa la parte delle dita da ricoprire. Quando la cute del fianco si salda al fondo della lesione, si separa il dito.

Per la linea mediana di addome e torace, l'Autore avvicina i bordi della lesione lasciandoli leggermente sollevati rispetto ai piani sottostanti, in modo da favorire l'elasticità e il movimento.

L'addome è un'area difficile da trattare, l'Autore utilizza una incisione "a piccola onda".

Per gli arti inferiori (gamba), l'Autore utilizza una incisione a Z (Z plasty).

Quando c'è una importante ipertrofia o quando il fondo della lesione sia infiammato, si utilizza la radioterapia (minimo 15 -20 Gy/2 fraction/2 giorni; presentato un caso di lesione nella regione pubica 15 Gy/3 fraction/3 giorni; al petto trattata con 24 Gy/4 fraction/4 giorni; all'addome con 25 Gy/5 fraction/5 giorni. Dosi inferiori sono inefficaci).

L'Autore utilizza, per il trattamento dei piccoli cheloidi, il Laser YAG. Dose: lesione viso: 5mmφ, 68-75J, 25 msec, 2-3 pass, 1-2 sessioni/mese (controllo a un anno). Lesione altra sede: 5φmm, 58-70J, 20 msec, 2-3 pass, 1-2 sessioni/mese (controllo a due anni).

Alle tecniche segnalate (chirurgia plastica, radioterapia, Laser), si associa medicazione con cerotto al cortisone: Skin Tone Tape (3M) che contiene cortisone (Rinderon VG). Sono molto efficaci anche il Kind removal silicon tape (cerotto al silicone) e il KAZKI Design Tape.

Infine è necessaria la fissazione con un tutore specifico (collo, dita e altro).

Gli algoritmi per il trattamento dei cheloidi sono pubblicati (Ray Ogawa: Plast Reconstr Surg, 2010).

Piede diabetico “Diabetic foot care: Ask what your taskforce can do for you”

PA 162 Chugo Rinoie “Japanese Wound Care Center – What did they find task force report?”

C'è significativa correlazione tra il tempo della diagnosi rispetto alla insorgenza del piede diabetico e l'esito finale. Se la lesione venisse riconosciuta nelle prime due settimane, la prognosi sarebbe favorevole. Dalla seconda settimana in poi la prognosi cambia poco con il progredire del tempo. Non c'è correlazione tra tempo della diagnosi e procedure diagnostiche (angioplastica)

PA 163 Lee C. Rogers “Report from the International Task Force on the Charcot foot”

Prevalenza piede di Charcot: 0,15% (1/680). In USA ci sono 40.000 nuovi casi per anno e 25.000 amputazioni/anno per tale patologia. Si tratta di una patologia che evolve verso l'infiammazione (è la prima cosa che si nota nella diagnosi). La diagnosi è principalmente clinica (piede rosso, caldo, gonfio in presenza di neuropatia). La presenza di fratture delle ossa del piede in diabetico è tipica di questa patologia. La deformazione del piede è un evento tardivo. L'indagine radiologica conferma la deformazione dell'arco plantare. La teletermografia è utile per valutare le fasi infiammatorie acute e quelle di quiescenza.

Scarico e immobilizzazione sono il trattamento principale, specialmente dopo ogni riacutizzazione. I farmaci sono poco utili. Utile la crioterapia. Per quanto riguarda la chirurgia ripartiva, è controverso se debba essere effettuata precocemente o meno (utile quando ci siano fratture). Le tecniche prevedono la ricostruzione del piede con fissazione interna o esterna. La esostomia è effettuata solo qualora sia impossibile, per il paziente, calzare le appropriate ortesi. Talvolta è necessario operare per ridurre la tensione dei muscoli della gamba sul piede.

PA 164 Yoshihito Atsumi “Task Force of endocrinologist in diabetic foot”

In Giappone il 40% di tutte le arteriopatie periferiche è nei pazienti diabetici. La nefropatia diabetica è la causa del 42% di tutti i **trattamenti dialitici**. Il trend è in aumento. L'American Diabetes Association ha prodotto, nel 2012, le linee guida per la cura del piede diabetico. Prevedono l'esame annuale completo del piede. L'arteriopatia periferica deve essere attivamente esclusa in tutti i pazienti diabetici con età superiore ai 50 anni e nei pazienti con età inferiore ai

50 anni qualora siano presenti fattori di compromissione (p.es. fumo, arteriopatia, emoglobina glicata $> 8,4 \pm 1,8\%$). Nella maggior parte ($>0,9$) dei pazienti diabetici con arteriopatia diabetica non è somministrata nessuna terapia antiaggregante (è corretto somministrarla).

PA 165 William J. Ennis "The Wound Healing clinicians and the diabetic foot ulcer: which guideline do I use?"

Generalmente le linee guida ritengono essenziale l'approccio interdisciplinare e raccomandano lo scarico del piede diabetico neuropatico; la rivascularizzazione di quello arteriopatico. Tutte segnalano l'importanza del controllo dell'infezione. Le linee guida delle diverse Società scientifiche focalizzano gli aspetti di propria competenza.

In genere l'indice delle Linee guida prevede: diagnosi, scarico, controllo infezione, Wound Bed preparation, Dressing, Surgery, terapie aggiuntive (topiche, dispositivi medici, sistemiche – tra le quali la ossigenoterapia iperbarica, la neurostimolazione), prevenzione delle recidive.

L'esame obiettivo deve considerare gli aspetti dermatologici, neurologici, vascolari, ortopedici, **MSS**.

Nel percorso mostrato dall'Autore, la medicina rigenerativa (biological therapy) è indicata quando il rateo di guarigione sia inferiore al 10% in un mese.

In caso di infezione, la linea guida prevede che il prelievo biotico sia eseguito solo se ci siano chiari segni di infezione. Deve essere eseguito solo dopo curettage. E' inutile il tampone per striscio o di raccolta dell'essudato.

Negli USA l'incremento del rimborso per le cure del piede diabetico ha ridotto il tasso di amputazione.

La somministrazione di questionari ai pazienti ha permesso di comprendere che essi sono particolarmente attenti all'impatto della patologia sulla famiglia, al **dreinage (drenaggio?)**, alla riduzione della loro attività sociale e – specificamente per la lesione – sono consapevoli del problema che li affligge. I pazienti sono, invece, poco preoccupati per la difficoltà del bendaggio.

IL-9 Geoff Sussman "What are the future directions for the treatment of non-healing wounds"

Finora la ricerca si è concentrata sulla individuazione delle migliori medicazioni (ambiente umido, senza macerare; controllo dell'infezione; permeabilità ai gas ma non ai contaminanti e germi; ecc.). Oggi la tendenza è fornire alla ferita ciò

che gli manca per progredire nel processo di guarigione e/o togliere ciò che ostacola il processo.

E' essenziale una accurata diagnosi; identificare cosa ritarda la riparazione; promuovere la formazione; scegliere la adeguata terapia. Capire la causa del problema: è inutile il trattamento senza la diagnosi preliminare. Il motto deve essere "trattare il paziente, non solo in buco (hole)".

In una ferita che non guarisca è necessario valutare: perfusione; forze meccaniche; **altro**. Fattori di compromissione della guarigione: fumo; radioterapia, alcool, farmaci (corticosteroidi, farmaci citotossici, nicotina, antiaggreganti, antibiotici, colchicina, NS-AIDS, vasocostrittori, **anti RS drugs**, antisettici, immunosoppressori)

Per la corretta valutazione della ferita è necessario misurare: pH, metalloproteasi (MMP's), TIMPS, TNF α , IL1 β , **altro**. Attualmente è possibile misurare le proteasi. In futuro più fattori saranno testati contemporaneamente grazie a un test simile allo stick per l'analisi delle urine.

Il biofilm è una barriera che influenza la possibilità della ferita di riparare. La carica batterica viene attualmente valutata tramite esame culturale per striscio, biopsia e/o sequenza genetica dei batteri. Quest'ultima è il metodo più efficace che dovrà essere implementato nel futuro. Ha permesso di evidenziare che, in media, nelle ferite il 16% dei germi sono anaerobi. L'infezione è il risultato dell'alterazione dell'equilibrio tra attacco batterico e capacità di difesa dell'organismo: è necessario valutare anche quest'ultimo aspetto.

In futuro dovranno essere individuati antisettici che penetrino il biofilm, senza essere tossici per il tessuto di riparazione.

La formazione sulla cura delle ferite è essenziale, dovrà diffusa nel percorso formativo di tutti i medici e infermieri.

Le medicazioni dovranno tendere ad apportare alla ferite ciò che manca per la progressione del processo riparativo. Si attendono "medicazioni intelligenti" capaci di segnalare quando sia necessaria la loro sostituzione. In caso di infezione, le medicazioni intelligenti dovranno segnalare quando sia stata abbattuta la carica batterica (indicando, cioè, quando sia possibile la rimozione della medicazione).

La terapia, nel futuro, fornirà fattori crescita e prodotti biologici di facile utilizzo. Diversi farmaci hanno un ruolo positivo nella induzione della riparazione tissutale. Antibiotici (doxiciclina – non è propriamente un antibiotico. E' molto economico. E' da utilizzare in idrogel. Per via sistemica si somministrano 100

mg/die fin quando necessario, **anche 4-6 settimane** monitorando la tossicità); emoreologici (pentossifilina – migliora il flusso e l'apporto di ossigeno alla ferita; metilxantina); ormoni sessuali; retinoidi; farmaci antiplastrinici; immunosoppressori; fentoina. Gli inibitori della conversione dell'angiotensina (**ACE inibitori**) sono ottimi nelle arteriopatie arteriose periferiche per migliorare la claudicatio.

Si prevede un maggiore uso di **GCSF** ed eritropoietina (EPO) per promuovere la angiogenesi. Presentato un caso di **necrosi lipoidea** dove la somministrazione di GCSF ha permesso ottimi risultati.

In futuro vi sarà un più facile uso degli anticorpi monoclonali (p.es. Humira) e degli immunosoppressori per il trattamento della vasculite e del pioderma gangrenoso.

Il Tacrolimus è risultato molto utile per la terapia della dermatite e per l'attivazione del cuoio capelluto (rigenerazione capelli).

Gli inibitori delle proteasi sono risultati efficaci per ridurre le **proteasi** che bloccano riparazione ferita.

Le matrici tessutali extracellulari (ECM) innescano la sintesi dei fattori di crescita (GF) e stimolano la sintesi dei fattori derivati dalle piastrine.

La terapia genica sarà utilizzata per moderare la codifica dei fattori di crescita e/o delle citochine.

Cellule staminali: il loro utilizzo è in rapido incremento ma non è ancora chiaro come contribuiscano al processo riparativo della ferita.

La terapia compressiva è essenziale nel trattamento dell'ulcera venosa ma spesso è poco tollerata dal paziente. In futuro le Ditte dovranno produrre sistemi di bendaggio che garantiscano una maggiore compliance del paziente, magari associando la stimolazione del muscolo, bende meglio accettate dal paziente e calze elastiche.

In definitiva si auspica una crescente cooperazione tra ricercatori, clinici, industria per migliorare la conoscenza dei meccanismi di riparazione tessutale e consentire una più rapida guarigione delle ferite difficili e il controllo del dolore.

Linfedema "Global strategy for lymphoedema management"

PA 236 John MacDonald "The global challenges of wound healing and lymphoedema"

L'Autore sottolinea l'importanza di adottare la procedura terapeutica più semplice possibile. In Africa (Ghana) il trattamento del linfedema si basa su accurata igiene (lavaggio), yoga, vapori caldi, massaggio manuale, terapia compressiva a lunga estensibilità (**long stretch**). Questo trattamento semplice permette la riduzione delle infezioni dall'80.4% all'8.6% in 2-3 settimane; con una riduzione del 30% del volume dell'arto in tre settimane.

Il trattamento elettivo prevede: 1) Controllare le condizioni generali del paziente (diabete; l'emoglobina deve essere superiore a 7 g/dl, l'ematocrito oltre il 30%). 2) Proteggere l'arto con linfedema per prevenire l'insorgenza delle ulcere traumatiche. 3) Lavaggio abbondante e frequente. 4) Applicare le garze (Drawtex) sagomate secondo la dimensione delle ulcere. 5) bendaggio con **crepes**. Cambiare il bendaggio quando necessario (sporco) ma non oltre tre giorni.

PA237 Vaughan L. Keeley "Types of chronic oedema and their manifestation with different wound types"

L'edema è dovuto al mancato drenaggio linfatico. Il linfedema può essere primario (su base genetica) o secondario (a tumore, trauma, immobilizzazione, scompenso cardiaco, altro). Il linfedema cronico può avere una eziologia multifattoriale. L'insufficienza venosa periferica spesso comporta anche linfedema. Il 63% dei pazienti con linfedema è obeso (BMI > 30).

Il lipoedema (cellulite) è una lipodistrofia secondaria al linfedema, predispone all'ulcera cutanea e ne ritarda la cicatrizzazione.

PA238 Christine Moffatt "CBAE- strategies for the management of lymphoedema and wounds"

Definire l'eziologia del linfedema e le comorbidità (scompenso cardiaco; diabete; neoplasia; insufficienza arteriosa periferica; terapia farmacologica: cortisone, calcio antagonisti, ACE inibitori; scarsa compliance del paziente alla terapia compressiva; scarsa igiene della pelle).

La durata del linfedema senza appropriata terapia è correlata direttamente con l'incidenza della osteomielite. Ulteriore complicanza è la sovrapposizione di micosi.

Il trattamento prevede:

- compensare le cause sottostanti;
- cura della cute (approccio TIME = rimuovere le necrosi, la fibrina; controllare l'infiammazione; gestire l'essudato per prevenire la macerazione; salvaguardare il bordo di epitelizzazione);
- controllare l'infezione permette di prevenire le recidive. Prevalentemente la flora batterica nel linfedema è costituita da Stafilococco emolitico gruppo A, Stafilococco Aureo, **altro**. In caso di linfedema frequentemente recidivante, considerare la somministrazione di antibiotico a scopo profilattico;
- linfodrenaggio manuale;
- terapia compressiva multistrato verificando che sia ottenuta la maggiore pressione raggiungibile con il tipo di bendaggio utilizzato. *Nota: nella discussione viene segnalato che la pressione ideale del bendaggio oscilla tra 30 e 60 mmHg per favorire un effetto "massaggio". Una pressione più elevata (80 mmHg) è controproducente. Comunque, si preferisce parlare di indice di stiffness. Quando il bendaggio è confezionato secondo questo principio si nota, immediatamente dopo il bendaggio, un calo della pressione del linfedema.*

Cellule staminali "Stem cell, cell senescence and cell therapy"

PA251 Bernard Coulomb "Fibroblasts are not equal in front of wound healing: new cell therapy strategies"

Nella normale riparazione dei tessuti, i fibroblasti garantiscono l'equilibrio tra la produzione di collagene, elastina e la loro distruzione da parte delle metalloproteasi (regolate dalle **TIMP**). In caso di ritardo di cicatrizzazione, la terapia cellulare permette di migliorare l'efficacia della medicina rigenerativa (innesti).

Relativamente alla terapia cellulare, i fibroblasti sono diversi tra loro a secondo della sede: cervello, vasi (avventizia), pelle, muscolo, fegato, gengiva. I fibroblasti gengivali (GF), in associazione con quelli dell'avventizia, sono perfetti per prevenire la frammentazione della rete (network) di elastina. Si nota un incremento delle TIMP-1 e la riduzione delle MMP-9.

Un aumento della MMP-9 è correlato con aumentata incidenza di aneurisma. La somministrazione, in animali da esperimento (coniglio), di una sospensione di fibroblasti gengivali permette di ridurre l'insorgenza dell'aneurisma (in presenza di alti livelli di MMP-9; monitoraggio a tre mesi).

Anche nell'uomo, i fibroblasti gengivali si integrano molto bene e stabilmente nella lamina dei vasi sanguigni.

PA252 Phil Stephens "Oral progenitors: tissue repair, immunosuppression and beyond"

I fibroblasti provenienti dalla lamina propria della mucosa orale (OMLP PCs) hanno una spiccata tendenza alla proliferazione (cento volte superiore ai fibroblasti mesenchimali, MSCs). Questo potrebbe essere collegato alla evidenza che il telomero dei cromosomi di **OMFs** è più lungo di **SFs**.

Le cellule OMLP PCs derivano dalla cresta neurale, a secondo dell'ambiente nel quale si trovano possono diventare cellule neuronali o fibroblasti. **Quando stimolati con interferone (IFN γ) esprimono IL1.**

I fibroblasti mesenchimali (MSCs), inclusi gli OMLPs, sono immunosoppressori. OMLPs non inducono morte dei linfociti, bensì agiscono favorendo l'anergia dei leucociti (minore capacità di replicazione) che si mantiene anche dopo la rimozione delle cellule OMLPs dalla cultura (il meccanismo non è chiaro).

PA253 Magda U. Ulrich "Stem cells in wound healing scar formation or scarless healing"

Nella formazione del cheloide si nota eccessiva deposizione di collagene, alterato rimodellamento, contrazione della lesione (scaffold), espressione di α -SMA. *Nota: un fibroblasto (MSCs) α -SMA positivo indica un miofibroblasto attivo che può indurre l'insorgenza del cheloide.*

Le cellule cutanee del feto nei primi due trimestri della gravidanza sono capaci di riparare la lesione senza formazione di cicatrice. Queste cellule si caratterizzano per una diversa espressione e gestione del TGF β . Assomigliano più a miofibroblasti che a fibroblasti: in futuro si dovrà cercare di promuovere meglio la loro differenziazione in fibroblasti.

Nell'adulto sono, invece, le cellule staminali provenienti dal grasso che esprimono α -SMA nelle culture cellulari.

PA254 Dimitris Kletsas "Senescence of mesenchymal stem cells implications in tissue regeneration"

La senescenza dei fibroblasti è provocata da causa esterne (radiazioni, UV, stress: photo-ageing). Viene monitorata attraverso la valutazione della Senescence – associated β -galactosidase (SE β -GAL). Le cellule senescenti presentano un fenotipo infiammatorio (marker ICAM-1). L'attivazione delle ICAM-1 è una risposta all'attività del p53. E' interessante notare che ICAM-1, p53, cellule positive per SE β -GAL si trovano associate in sede di **aterosclerosi**. Le cellule senescenti sono correlate con la induzione di neoplasia, il meccanismo è direttamente correlato con i livelli di metalloproteasi (MMPs). La ricerca continua: nei fibroblasti mesenchimali (MSCs) resi immortali è espresso cMYC, si sta valutando il significato.

PA255 Boris Hinz "The fibrotic potentials and risks of mesenchymal progenitor cells"

Le culture di cellule mesenchimali (MSCs) contengono una significativa percentuale di miofibroblasti che possono facilitare l'insorgenza del cheloide (MSCs α -SMA positivo indica un miofibroblasto attivo). TGF β 1 induce la capacità contrattile dei miofibroblasti, permettendo di riconoscerli ed isolarli. C'è correlazione tra la forza di trazione (stiffness, dipende dalla densità della cultura di coltivazione dei fibroblasti) e differenziazione dei fibroblasti. La trazione maggiore (60 kPa = 88% α -SMA+) induce l'attivazione dei miofibroblasti (rischio cheloide) rispetto alla blanda trazione (3 kPa = 5% α -SMA+), dove la quale la popolazione dei miofibroblasti è molto ridotta. E' interessante notare che vi è un effetto memoria:

- nelle culture di fibroblasti coltivate a 3 kPa, se la trazione venisse incrementata si nota, comunque, una ridotta concentrazione di miofibroblasti attivi (10 kPa = 8% α -SMA+; 60 kPa = 12% α -SMA+);
- nelle culture di fibroblasti coltivate a 60 kPa, se la trazione venisse ridotta si nota, comunque, una elevata concentrazione di miofibroblasti attivi (3 kPa = 78% α -SMA+; 10 kPa = 82% α -SMA+; 60 kPa = 92% α -SMA+).

Nota: durante la discussione viene obiettato il metodo utilizzato per misurare la trazione esercitata sul terreno di cultura dei fibroblasti. L'autore ha utilizzato una sonda di 50 μ m che misurava la pressione solo in alcuni punti della cultura e non in tutta.

Ulcera arteriosa **LS-18** "Clinical role of angiosomes in critical limb ischemia" (lunch seminar)

Il piede ha sei angiosomi: arteria tibiale anteriore; arteria tibiale posteriore; arteria peroneale; plantare mediale; plantare laterale; branca calcaneare della arteria tibiale anteriore.

E' importante comprendere in quale direzione evolve l'ulcera arteriosa e scegliere su quale angiosoma operare per salvare il piede. La sopravvivenza del moncone del piede aumenta dal 50% al 95% passando da una amputazione trans metatarsale classica a una ispirata al nuovo concetto di angiosoma.

Osama Iida

Nei pazienti affetti da arteriopatia ostruttiva periferica, la TASC II (Lancet 2005;36:1925-34) raccomanda fortemente la rivascolarizzazione. I pazienti che non possano essere rivascolarizzati hanno una pessima prognosi. Le linee guida segnalano che, per il salvataggio dell'arto inferiore (Amputation Free Salvage -AFS), il seguente ordine decrescente di efficacia: bypass in presenza di vena utilizzabile > angioplastica > bypass senza vena utilizzabile (*nota: l'Autore ha presentato diversi casi trattati con angioplastica della arteria femorale profonda e dell'arteria tibiale anteriore: ATA-DPA*)

Si preferisce il bypass quando ci sia una vena utilizzabile e l'aspettativa di vita sia superiore a due 2 anni. Si preferisce l'angioplastica quando non ci sia una vena utilizzabile e l'aspettativa di vita sia inferiore a due 2 anni.

L'Autore (Iida O., Eur J Vasc Endovascular J, 2012) ha recentemente pubblicato una revisione dell'approccio del chirurgo vascolare alle lesioni caudali rispetto al ginocchio (Below the knee - BTK). Sono stati esaminati i fattori prognostici correlati con l'aumento del rischio di amputazione: età < 60; malnutrizione (BMI < 18); albumina bassa (g/dl); elevata PRC (>2 come indice di infezione/infiammazione); scompenso cardiaco con bassa frazione di eiezione (FE < 45%); diabete; insufficienza renale cronica (IRC) in fase terminale o già in dialisi (la prognosi è peggiore in caso di associazione con diabete: anche dopo rivascolarizzazione della arteria tibiale posteriore il flusso al calcagno rimane critico); paziente non deambulante (a un anno la percentuale di restenosi è maggiore nel gruppo non deambulanti rispetto ai deambulanti); presenza di ulcere cutanee sotto il ginocchio di grado Rutheford 5-6.

Cristopher E. Attinger

Il concetto di angiosoma come struttura tridimensionale alimentata da un'arteria è stato introdotto da Taylor (PRS, 199x). Il flusso ematico in ciascun angiosoma è rafforzato dalla ridondanza garantita da anastomosi artero-arteriose (tra diverse arterie). Alcune aree sono più vascolarizzate come il calcagno (dove si sovrappongono due angiosomi); altre meno, come la parte post laterale del piede che, sotto il malleolo, è "terra di nessuno" al confine tra angiosoma della branca calcaneare dell'arteria tibiale posteriore e angiosoma dell'arteria tibiale posteriore.

L'arteria surale alimenta il muscolo gastrocnemio e il flusso parte laterale della gamba, si connette con l'arteria tibiale posteriore e anteriore. Vi sono poi gli angiosomi alimentati dalla branca perforante anteriore dell'arteria peroneale; dalla arteria tibiale anteriore; dalla arteria tibiale posteriore (superficiale); dalla branca calcaneare dell'arteria tibiale posteriore; dalla arteria plantare laterale; dalla arteria dorsale del piede.

Il bypass fallisce qualora non venga rivascolarizzata l'arteria che alimenta l'angiosoma nel quale si trova la lesione. Se l'arteria non fosse rivascolarizzabile chirurgicamente, il chirurgo vascolare deve assicurarsi che ci sia almeno un flusso di sangue indiretto. Questo è più difficile che sia presente in caso di IRC, dialisi (prognosi critica).

Per migliorare il flusso locale, come terapia adiuvante la chirurgia vascolare o qualora questa sia impraticabile, sono disponibili la compressione intermittente tramite pompa pneumatica; la **ossigenoterapia iperbarica (OTI)** che migliora la ossigenazione tissutale, recluta cellule staminali vasogenetiche, induce l'espressione dei recettori per i fattori di crescita (PDGF). Londhal ha dimostrato che la terapia iperbarica (OTI) è più efficace, per la sopravvivenza dell'arto, rispetto al trattamento con aria iperbarica. Infine la terapia genica.

Bibliografia: BASIL Trial, Bradbury; Azuma, Eur J Vasc Endovasc Surg 43(3):322, 2012

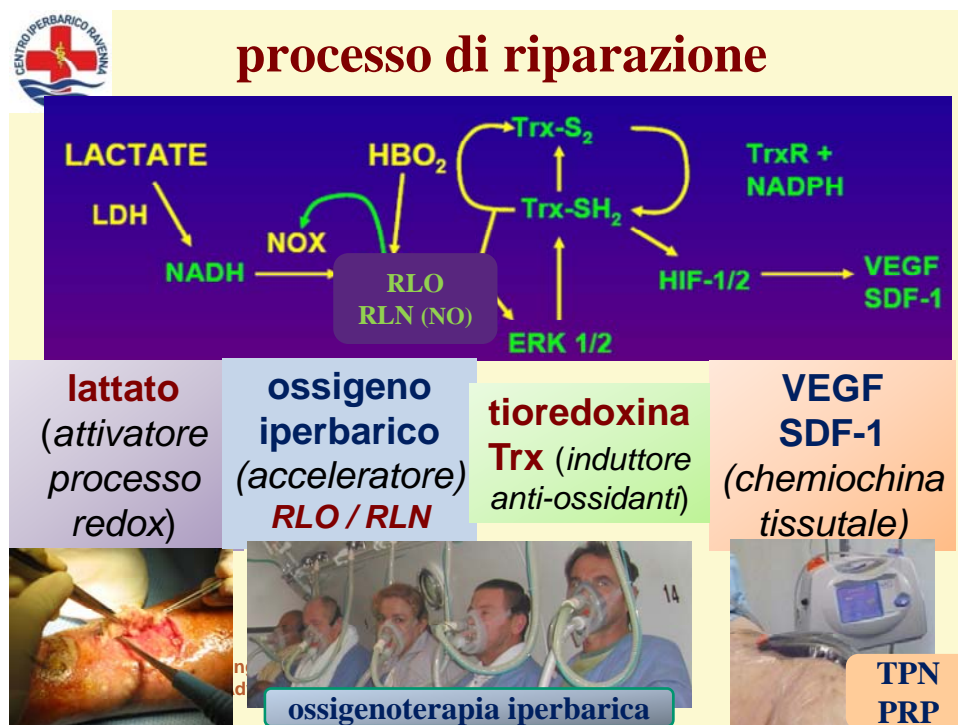
Terapie aggiuntive "New adjunctive therapy"

PA188 Maarten J. Lubbers "Hyperbaric Oxygen Therapy"

L'ossigenoterapia iperbarica è efficace nel promuovere l'angiogenesi (attraverso l'induzione dell'Hypoxic Induced Factor - HIF); mantiene il lattato presente nella lesione (necessario per innescare il processo di riparazione

tessutale); induce l'espressione dei recettori per i fattori di crescita (TNF α); promuove il reclutamento delle cellule staminali. Le indicazioni sono: ulcere arteriose, ulcere infette, piede diabetico, radiolesioni, osteomielite, lembi compromessi.

Nota: nella discussione viene chiesto di illustrare l'apparente paradosso che l'ossigeno iperbarico induca l'espressione del Fattore Indotto dalla Ipossia (Hypoxic Induced Factor – HIF). Longobardi precisa che l'induzione dell'HIF dipende dal potenziale ossido-riduttivo della cellula e dal bilancio tra ossidanti e antiossidanti. L'Ossigeno Iperbarico agisce, alle dosi appropriate, regolando questi fattori e quindi promuovendo la sintesi dell'HIF.



PA 189 Hiromi Sanada "Vibration as a new strategy for pressure ulcer management"

Dispositivo medico per la cura delle ulcere da pressione, a gestione infermieristica. La vibrazione (frequenza 47 Hz, 600 mV) induce la sintesi di monossido di azoto che induce vasodilatazione, angiogenesi e vasogenesi. Nella pratica l'infermiere inserisce il tappetino vibrante (p.es. Relawave) tra il materasso e il paziente. Altri dispositivi medici a disposizione degli infermieri sono gli ultrasuoni (meno efficace della vibrazione) e l'elettrostimolazione (che può essere dolorosa).

PA 190 Brigitte Barrois "New drugs, medical devices and local dressings for pressure ulcer (PU) management"

E' necessario rimuovere il biofilm frammentando i polissacardi attraverso il debridement chirurgico, quello meccanico secondario o con l'utilizzo di esopolissacaridi deriv

Il controllo dell'infezione si può ottenere utilizzando farmaci moderni che utilizzano nanoparticelle che rilasciano monossido di azoto, efficace nel controllo del Pseudomonas Aeruginoso.

L'angiogenesi si può ottenere utilizzando nanoparticelle che rilasciano il fattore di crescita Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

La elettrostimolazione induce la angiogenesi, riduce la percentuale di fibroblasti senescenti nella ferita, **altro**

La terapia con ossigeno topico avrebbe l'obiettivo di incrementare la tensione dell'ossigeno direttamente nella ferita (efficacia controversa).

La terapia genica appare promettente ma mancano evidenze cliniche.