



---

# Gestione delle **ferite infette**

---

Un approccio integrato alla gestione  
delle ferite infette

---

Demistificazione dell'argento

---

Gestione topica delle ulcere da pressione  
di 3° e 4° stadio infette

---

Antimicrobici topici ed infezione del  
sito chirurgico

---

## **DIRETTORE RESPONSABILE**

Suzie Calne

## **CAPO CONSULENTE EDITORIALE**

### **Christine Moffatt**

Professor of Nursing and Co-director, Centre for Research and Implementation of Clinical Practice, Faculty of Health and Social Sciences, Thames Valley University, Londra, Regno Unito

## **CONSULENTI EDITORIALI**

### **Rose Cooper**

Reader in Microbiology, University of Wales Institute, Cardiff (UWIC), Cardiff, Galles, Regno Unito

### **Brian Gilchrist**

Senior Lecturer, Department of Nursing, The Florence Nightingale School of Nursing and Midwifery, King's College London, Londra, Regno Unito

### **Finn Gottrup**

Professor of Surgery, University of Southern Denmark, The University Centre of Wound Healing, Department of Plastic Surgery, Odense Hospital, Danimarca

### **David Leaper**

Emeritus Professor of Surgery, University of Newcastle Upon Tyne, Regno Unito

### **Robert Pratt**

Professor of Nursing and Director of the Richard Wells Research Centre, Faculty of Health and Human Sciences, Thames Valley University, Londra, Regno Unito

### **Peter Vowden**

Visiting Professor of Wound Healing Research, University of Bradford, e Consultant Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Bradford Royal Infirmary, Bradford, Regno Unito

## **ALTRI CONSULENTI EDITORIALI**

### **Sylvie Meaume**

Specialist in Dermatology and Gerontology, Charles Foix Hospital, Ivry sur Seine, Francia

### **Marco Romanelli**

Direttore, Wound Healing Research Unit, University of Pisa, Italia

### **Hiroshi Sanada**

Professor, Department of Gerontological Nursing, Division of Health Sciences and Nursing, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Giappone

### **J Javier Soldevilla Ágreda**

Professor of Geriatric Care, EUE University of La Rioja, Logroño, Spagna

### **Masahito Tachi**

Associate Professor, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Giappone

### **Luc Téot**

Assistant Professor of Surgery, University Hospital, Montpellier, Francia

### **Ulrich Ziegler**

Plastic and Aesthetic Surgeon (general and hand surgery), Stoccarda, Germania

## **DESIGNER**

Jane Walker

## **STAMPATO DA**

Viking Print Services, Regno Unito

## **TRADUZIONE EDIZIONI IN LINGUA STRANIERA**

RWS Group, Medical Translation Division, Londra, Regno Unito

## **EDITORE AGGIUNTO**

Rachel Wheeler

## **REDAZIONE**

Kathy Day

## **DIRETTORE EDITORIALE**

Jane Jones

## **PUBBLICATO DA MEDICAL EDUCATION PARTNERSHIP LTD**

53 Hargrave Road, London N19 5SH, Regno Unito  
Tel: +44(0)20 7561 5400 E-mail: info@mep ltd.co.uk

## **EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION**

Segreteria: PO BOX 864, Londra SE1 8TT, Regno Unito  
Tel: +44 (0)20 7848 3496 www.ewma.org

Realizzato con un contributo  
educazionale di:



ConvaTec non ha esercitato alcun controllo editoriale sul contenuto del presente documento. Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente quelle di ConvaTec.



© MEDICAL EDUCATION PARTNERSHIP LTD, 2006

Tutti i diritti riservati. Non è permessa la riproduzione, la copiatura o la trasmissione di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta. Non è permessa la riproduzione, la copiatura o la trasmissione di nessun paragrafo senza consenso scritto in base alle disposizioni sul Copyright, Designs & Patents Act 1988 o in base ai termini di licenza, in relazione all'autorizzazione di copie limitate da parte della Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, London W1P 0LP.

Fare riferimento al presente documento indicando:

European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Management of wound infection*. London: MEP Ltd, 2006.

# La gestione delle ferite infette

*M Romanelli*

Il concetto di ulcera cronica infetta ha ricevuto negli ultimi anni particolari attenzioni volte a fare chiarezza sugli aspetti diagnostici e terapeutici. La carica batterica di una lesione può variare in rapporto a differenti aspetti che iniziano con le resistenze dell'ospite e terminano con l'eziologia della lesione. Clinicamente oggi si può distinguere da un lato un livello più o meno intenso di carica batterica presente sul fondo di lesione e dall'altro lato una infezione reale. Tutto questo porta ad una netta distinzione di approccio terapeutico, favorendo la terapia topica antimicrobica nel primo caso e la terapia sistemica antibiotica nel secondo. Nuove formulazioni terapeutiche a base di argento e iodio per uso topico, dispositivi meccanici tecnologicamente avanzati e l'uso della biochirurgia con larve, hanno mostrato ad oggi grande efficacia nel contenimento delle resistenze batteriche, conseguenti all'abuso della terapia antibiotica.

Dopo il documento di posizionamento dello scorso anno sui "criteri di identificazione di ulcera infetta", questa nuova pubblicazione prende in esame la gestione terapeutica delle lesioni infette e si presenta al lettore con 4 differenti contributi che puntualizzano gli interventi nel settore cronico ed in quello acuto.

Un approccio integrato nella gestione delle ulcere infette rappresenta il tema dominante del primo lavoro del documento di posizionamento. Gli autori puntualizzano che è necessario evitare un uso troppo prolungato di antimicrobici, mentre si soffermano sulla introduzione di antibiotici per via sistemica in situazioni di particolare necessità e soprattutto indirizzando i principi attivi verso organismi sensibili. L'evidenza sulla efficacia clinica degli antimicrobici topici è molto spesso limitata e questo è conseguenza spesso della differente varietà di lesioni considerate, del numero crescente di prodotti commercialmente disponibili e del costo per la realizzazione di studi clinici. Il monitoraggio della lesione è una tappa essenziale nella progressione della riparazione tissutale e questo deve modulare la scelta dei prodotti topici antimicrobici.

Nel secondo lavoro a cura di Maillard e Denyer vengono descritti i vari meccanismi di azione dell'argento e lo spettro di attività sui germi presenti su ulcere croniche. I prodotti contenenti argento in crema od unguento, come la sulfadiazina, possono causare una spiccata citotossicità cellulare, mentre un incremento del pH sul fondo di lesione può migliorare l'efficacia dell'argento. Oggi si tende ad utilizzare con maggiore frequenza medicazioni a base di argento e sono presenti delle evidenze che confermano anche una azione antinfiammatoria di questo principio attivo. La ricerca ha consentito di ottenere delle medicazioni con particolari tecniche di introduzione dell'argento all'interno di queste nella forma ionica; ciò consente l'assorbimento dei microrganismi all'interno della medicazione, evitando danni sulla lesione.

Moore e Romanelli esaminano l'uso degli antimicrobici per uso topico nelle ulcere da pressione più gravi di terzo e quarto grado complicate da infezione. In queste lesioni è sempre necessario distinguere un interessamento superficiale e locale della carica batterica, rispetto ad un'infezione profonda che ha spesso interessamento sistemico. Gli antimicrobici topici, in particolare i prodotti iodati e formulazioni in argento, hanno mostrato ottima efficacia e tollerabilità anche su ulcere da pressione.

Nel lavoro che chiude il documento di posizionamento sulle infezioni in ferite chirurgiche, gli autori confermano il ruolo della terapia antibiotica sistemica nel sospetto di infezione su lesioni chirurgiche. In questo settore della riparazione tissutale mancano ancora degli studi randomizzati sull'utilizzo degli antimicrobici topici e manca inoltre anche un'analisi del costo-beneficio inerente le nuove medicazioni avanzate.

Le ulcere croniche infette rappresentano un argomento molto dibattuto e la continua progressione di resistenze batteriche continuerà ad indirizzare i ricercatori verso nuove tecniche di gestione di queste lesioni sia localmente sia dal punto di vista sistemico. Questo documento di posizionamento di EWMA vuole fornire indicazioni precise sulla gestione terapeutica delle principali ferite acute e croniche con l'obiettivo di standardizzare le procedure del personale sanitario.

# Un approccio integrato alla gestione delle ferite infette

*P Vowden<sup>1</sup>, RA Cooper<sup>2</sup>*

## INTRODUZIONE

Tutte le ferite contengono microrganismi, eppure la maggior parte di queste non è infetta. Lo spettro delle interazioni tra la popolazione microbica e l'ospite può gradualmente raggiungere un punto nel quale il processo di guarigione si altera oppure si vengono ad instaurare a livello locale degli effetti dannosi per l'ospite. Nel momento in cui questo si verifica, è necessario un intervento immediato per scongiurare l'infezione.

Molti problemi legati all'emergenza ed all'aumento della prevalenza della resistenza agli antibiotici da parte dei germi sono sorti a causa del loro uso o di un loro uso non corretto. È stata segnalata anche una resistenza verso gli agenti per uso topico<sup>1</sup>, quindi se vogliamo che gli attuali prodotti antimicrobici mantengano la loro efficacia, dobbiamo utilizzarli con giudizio. Il presente articolo prende in esame le osservazioni cliniche e le strategie di gestione necessarie per instaurare una terapia antimicrobica appropriata.

## MICROBIOLOGIA

Si deve riconoscere che la diagnosi di una ferita infetta consiste in un giudizio clinico, e che le informazioni sulle specie microbiche fornite ai medici da parte dei laboratori possono avere scarso valore se queste non sono riferite al singolo paziente<sup>2</sup>. I medici si rivolgono giustamente ai laboratori quando è necessario confermare un'infezione, quando una terapia antimicrobica non ha avuto successo, quando un paziente dev'essere sottoposto ad uno screening per uno specifico organismo o quando si è bloccato il processo di guarigione e dopo che sono state prese in considerazione tutte le altre ipotesi diagnostiche possibili.

I campioni raccolti dalle ferite per le analisi di laboratorio consistono in tamponi, pus, biopsie, aspirati con ago sottile e qualche volta frammenti di cellule. Per ciò che riguarda la raccolta dei campioni, tali argomenti sono stati già trattati in altri lavori<sup>3,4</sup>. I batteri vengono normalmente isolati da tamponi prelevati da ferite croniche; è possibile rinvenire, sia pure raramente, anche lieviti, funghi o protozoi. Tecniche molecolari più specialistiche si basano sull'analisi del DNA per rivelare la presenza di specie microbiche che potrebbero essere sfuggite alla coltura con le tecniche di routine<sup>5,6</sup>. Tuttavia, non è necessario inviare un campione da tutte le ferite per l'analisi di laboratorio.

La conoscenza dell'identità di certi microrganismi che colonizzano una ferita può fare chiarezza su ciò che riguarda la gestione della ferita poiché:

- in presenza di un'infezione sistemica l'identificazione dello spettro di sensibilità verso gli antibiotici può risultare utile
- gli streptococchi beta-emolitici o le specie *Pseudomonas* sono dannosi per gli innesti cutanei e devono essere eradicati prima di un'eventuale procedura chirurgica
- alcune combinazioni di batteri (es. *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*) possono essere indicative di relazioni sinergiche per cui un numero minore di organismi può potenziare l'infezione clinica<sup>7</sup>
- un ceppo antibiotico-resistente colonizzato (es. MRSA) può consigliare l'isolamento o la decontaminazione del paziente prima di procedere con il trattamento.

## PUNTI CHIAVE

1. Le strategie di gestione delle ferite devono avere per obiettivo la realizzazione di condizioni ottimali per promuovere una guarigione rapida.
2. Si devono considerare delle terapie antimicrobiche topiche laddove si sospetti una progressione verso una infezione manifesta o laddove si osservi un blocco del processo di guarigione.
3. Si deve evitare l'uso prolungato di agenti antimicrobici.
4. L'uso degli antibiotici deve essere limitato a specifiche situazioni cliniche (es. infezione manifesta) e diretto verso gli organismi suscettibili.
5. Lo stato della ferita deve essere valutato regolarmente, modificando le strategie terapeutiche qualora non si ottenga una progressione verso la guarigione.

1. Visiting Professor of Wound Healing Research, University of Bradford e Consultant Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Bradford Royal Infirmary, Bradford, Regno Unito.

2. Reader in Microbiology, University of Wales Institute, Cardiff (UWIC), Cardiff, Galles, Regno Unito.

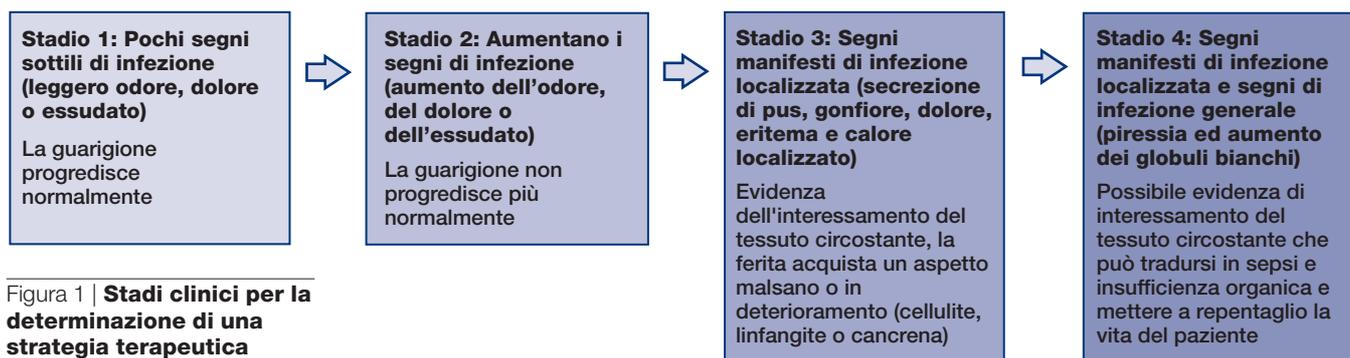


Figura 1 | Stadi clinici per la determinazione di una strategia terapeutica

## QUANDO INTERVENIRE

In caso di guarigione ritardata e dopo aver escluso ogni altra causa possibile, si deve sospettare la presenza di microbi. I prodotti di alcune specie di microbi sono noti per i loro effetti sulla guarigione delle ferite, come ad esempio l'essotossina A di *Pseudomonas aeruginosa*<sup>8</sup>, l'endotossina rilasciata dalla pareti cellulari dei batteri Gram-negativi distrutti e gli enzimi distruttivi di stafilococchi, streptococchi, pseudomonadi ed aerobi. E' stato anche suggerito che la presenza di popolazioni batteriche miste possa impedire indirettamente il processo di guarigione delle ferite favorendo una risposta infiammatoria cronica<sup>7</sup>. In questi casi un intervento antimicrobico ha dimostrato di essere in grado di eliminare gli ostacoli alla guarigione<sup>9,10</sup>.

E' stata messa in dubbio la validità dell'uso del numero delle cellule microbiche per definire l'infezione poiché è possibile ritrovare ampie popolazioni di batteri anche in ferite che non presentano alcun segno di infezione<sup>11</sup>. Tuttavia, la riduzione della quantità dei batteri per scongiurare lo sviluppo di un'infezione nella ferita<sup>12</sup> può trovare giustificazione. La difficoltà sta nel fatto che ad oggi non è possibile identificare attraverso gli esami di routine le influenze dei microbi sul processo di guarigione di una ferita. Il deterioramento della ferita, ovvero la mancata progressione verso la guarigione, rappresenta una delle caratteristiche delle ferite infette. Quindi, la rapidità della guarigione, insieme ai segni sottili o manifesti di un'infezione, contribuiscono alla decisione di intervenire.

## Stadi clinici

I criteri per riconoscere precocemente le ferite infette sono stati illustrati e discussi nel documento di posizionamento dell'European Wound Management Association del 2005<sup>13</sup>. Attraverso questi criteri di diagnosi precoce, è possibile definire gli stadi clinici dell'infezione verso la quale si deve determinare la strategia terapeutica (Figura 1). Ciascuno stadio richiede una diversa strategia terapeutica e si può applicare alle ferite infette sia acute che croniche.

E' chiaro che al 1° stadio non è necessario uno specifico intervento antimicrobico. I regimi di medicazioni per le ferite devono essere concepiti sulla base dei principi per la cura delle ferite in ambiente umido utilizzando prodotti selezionati per trattare i sintomi dei pazienti e favorendo allo stesso tempo la guarigione della ferita. Al 2° stadio lo scopo è quello di impedire prontamente lo sviluppo di un'infezione manifesta e di riportare il paziente a delle medicazioni semplici appositamente progettate per favorire la guarigione delle ferite in ambiente umido. In tali ferite, siano esse acute o croniche, gli antimicrobici per uso topico possono svolgere un ruolo per il ripristino dell'equilibrio batterico.

Le ferite di 3° e 4° stadio richiedono un uso appropriato di antibiotici sistemici, possibilmente associati ad agenti antimicrobici topici nel caso di ferite aperte con un letto che richiede un intervento terapeutico.

## MANAGEMENT

L'algoritmo terapeutico illustrato nella Figura 2 rappresenta una guida al protocollo per la gestione delle infezioni sia potenziali che manifeste. I principi su cui si basa tale guida consistono nel:

- creare un ambiente ottimale per promuovere una guarigione rapida
- minimizzare l'uso di agenti antimicrobici che possano avere degli effetti avversi sulle cellule umane
- usare agenti antimicrobici in maniera appropriata per ridurre al minimo la selezione di ceppi resistenti
- limitare l'uso di agenti per uso sistemico alle situazioni in cui queste siano indicate specificamente
- evitare la sensibilizzazione o reazioni allergiche locali.

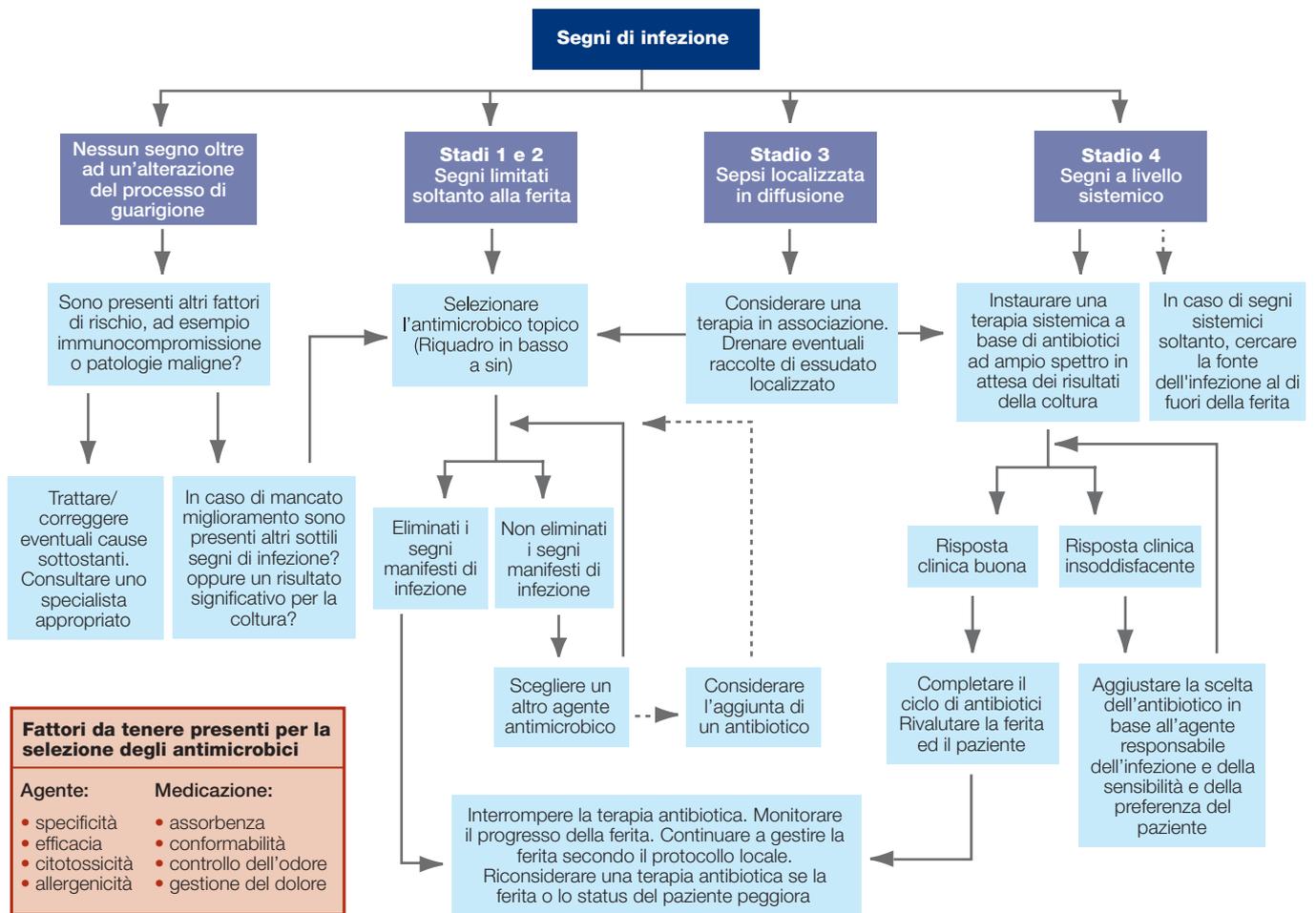


Figura 2 | **Algoritmo per la gestione della ferita infetta**

**Requisiti delle medicazioni**

Nei casi in cui sia necessario ridurre la carica microbica, la scelta delle medicazioni antimicrobiche deve anche tenere presenti i requisiti principali e secondari della medicazione. Le scelte devono essere basate sulla capacità della medicazione di gestire l'abbondante essudato, di rimuovere il tessuto necrotico, di ridurre il maleodore, di adattarsi alla sede e alla forma della lesione, di svolgere una funzione di preparazione del letto della ferita, di soddisfare le aspettative dei pazienti e di raggiungere gli obiettivi terapeutici.

Come per tutte le ferite, è importante rivalutare spesso il letto della ferita ed i tessuti circostanti, controllando eventuali segni di diffusione dell'infezione anche a livello sistemico. Se la ferita migliora ed i segni dell'infezione si risolvono, la terapia va interrotta e la cura della ferita in ambiente umido va gestita secondo i protocolli locali. Se la ferita continua a peggiorare o se non vi è alcun miglioramento entro 7-10 giorni, la ferita ed il paziente devono essere valutati nuovamente, prendendo in considerazione altre possibili cause del peggioramento della ferita (ad esempio ischemia) ed altre ipotesi legate ad un possibile status di immunocompromissione del paziente. Se si ritiene che esista ancora la possibilità di infezione, si dovranno scegliere altri antimicrobici e/o antibiotici in base ai risultati della colture dei microrganismi e dei test di sensibilità.

**SELEZIONE DEGLI ANTIMICROBICI TOPICI**

L'obiettivo predominante deve essere sempre quello di realizzare le condizioni ottimali per promuovere una guarigione rapida. Per ciò che riguarda la scelta degli antimicrobici per ridurre o eradicare i microrganismi, questa deve essere guidata dalla specificità e dall'efficacia dell'agente, dalla sua citotossicità per le cellule umane, dal suo potenziale di selezionare ceppi resistenti e dalla sua allergenicità. La varietà di antimicrobici topici attualmente in uso comprende clorexidina, prodotti a base di iodio (cadexomero iodico e iodo povidone) e prodotti a base di argento (sulfadiazina d'argento e medicazioni impregnate con argento).

Tabella 1 | **Confronto tra antimicrobici d'uso comune**

	Proprietà antimicrobiche					
	Gram+ve	Gram-ve	Funghi	Endospore	Virus	Resistenza
Clorexidina <sup>1,22</sup>	+++	++	+	0	+	+
Miele <sup>22</sup>	+++	+++	+++	0	+	0
Iodio <sup>1,22</sup>	+++	+++	+++	+++	++	0
Larve <sup>14-16,19,22</sup>	+++	++	ND	ND	ND	0
Argento <sup>1,22</sup>	+++	+++	+	ND	+	+

ND= nessun dato

Un altro mezzo per ridurre la carica batterica consiste nell'applicazione di larve. Non solo queste rimuovono i batteri<sup>14-16</sup>, ma svolgono anche un'azione di sbrigliamento<sup>17</sup> e promuovono la guarigione<sup>16,18</sup> della ferita. L'eliminazione dei batteri Gram-positivi ad opera delle larve è più efficace della loro eliminazione dei batteri Gram-negativi<sup>19</sup>, per cui sarà necessaria una quantità maggiore di larve in caso di una ferita infetta da batteri Gram-negativi. Il miele possiede proprietà antimicrobiche e svolge anch'esso un'azione di sbrigliamento. Esso contribuisce anche al controllo del maleodore della ferita<sup>20</sup>. La disponibilità di preparati per la cura delle ferite a base di miele e marcati 'CE' ha stimolato un crescente interesse dei medici. La Tabella 1 presenta una comparazione fra gli antimicrobici usati più comunemente.

### Efficacia

Le prove dell'efficacia clinica degli agenti antimicrobici ad uso topico sono limitate a causa della variabilità nelle tipologie di ferita, della diversità dei prodotti e dei costi degli studi clinici. I 'case reports', gli studi su coorti di popolazioni e gli studi controllati randomizzati (RCT) contribuiscono alle informazioni disponibili, ma una rassegna sistematica degli studi controllati randomizzati offre le prove più consistenti. Tuttavia, le conclusioni di questi studi spesso contestano la qualità delle prove cliniche criticando il disegno degli studi. Una meta-analisi ha dimostrato l'inadeguatezza delle prove d'efficacia degli agenti topici per il trattamento delle ferite croniche, fatta eccezione per la sulfadiazina d'argento<sup>21</sup>.

### Specificità

Molti di questi agenti hanno una lunga storia d'uso nel trattamento delle ferite, ma le formulazioni moderne mirano a rendere disponibili sulla ferita delle concentrazioni relativamente basse del principio attivo, in modo da superare le critiche espresse in passato verso quei trattamenti dolorosi, irritanti e che provocavano macchie. Alcuni agenti (quali lo iodio povidone o la clorexidina) usati per profilassi su ferite traumatiche o pre-operativamente sulla cute integra possono avere dei tempi di contatto relativamente brevi, mentre gli agenti antimicrobici contenuti nelle medicazioni possono avere dei tempi di contatto più lunghi. Nei test di laboratorio, tutti gli agenti hanno dimostrato la capacità di inibire una vasta gamma di batteri, alcune specie di funghi ed alcuni virus, ma soltanto lo iodio è risultato sporicida<sup>1,22</sup>. Tutti gli agenti hanno dimostrato la capacità di inibire ceppi antibiotico-resistenti di batteri<sup>1,22</sup>.

Ad un raffronto dell'efficacia *in vitro* dello iodio povidone e della clorexidina verso MRSA, lo iodio ha inibito tutti i 33 ceppi testati, mentre la clorexidina ne ha inibito soltanto tre<sup>23</sup>. Lo iodio povidone ha dimostrato di inibire i biofilm. Uno studio *in vitro* ha comparato l'efficacia di quattro antisettici sui biofilm presenti su frammenti di Teflon; una soluzione al 10% di iodio povidone ha prodotto una significativa diminuzione delle cellule vitali dopo un'esposizione di 10 minuti, mentre non è stata osservata alcuna diminuzione con gli altri antisettici (uno dei quali era clorexidina) dopo un'esposizione di 60 minuti<sup>24</sup>.

La capacità di alcuni agenti antimicrobici di modulare la secrezione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule umane è indice della loro capacità di influenzare l'attività di cellule associate al processo di guarigione<sup>25,26</sup>. Gli effetti differenziali degli antimicrobici topici sui tassi di guarigione mostrano anch'essi una capacità di influenza<sup>9,10,27</sup>. Un confronto tra miele e iodio povidone ha dimostrato dei tempi di guarigione più rapidi con medicazioni a base di iodio dopo avulsione completa dell'unghia, ma non ha mostrato alcuna differenza significativa nella chirurgia parziale dell'unghia del piede<sup>28</sup>. Recentemente sono aumentate le evidenze dell'effetto delle

#### ANTIMICROBICI

Gli antimicrobici sono agenti che uccidono o inibiscono la crescita e la divisione dei microrganismi. Essi includono gli antibiotici (che agiscono su specifici siti bersaglio della cellula), gli antisettici, i disinfettanti ed altri agenti (che agiscono su più siti bersaglio della cellula).

medicazioni a base di argento nel trattamento delle lesioni croniche<sup>29,31</sup>, ma nessuno studio ha confrontato tra di loro due medicazioni antimicrobiche.

### Effetti avversi

Un altro fattore che influenza la scelta di un agente antimicrobico ad uso topico è il suo potenziale di provocare effetti avversi. Gli agenti antimicrobici hanno la capacità di inibire la crescita delle cellule umane, quindi è possibile che possano influenzare anche il processo di guarigione. Lipoclorito è particolarmente tossico per i tessuti<sup>32</sup>. Nessun agente sembra essere privo di tale effetto, sebbene tali episodi siano generalmente rari. Un uso prolungato di antimicrobici rende possibile la selezione di ceppi resistenti. Lo sviluppo di una resistenza verso gli antisettici è già stato osservato con alcuni agenti come la clorexidina<sup>1</sup>. Esiste anche qualche incertezza sulla resistenza agli ioni inorganici come l'argento<sup>33</sup>, il cui meccanismo è stato documentato per la prima volta nel 1988<sup>34</sup>. Ad oggi non è stata documentata alcuna resistenza verso lo iodio ed il miele.

### CONCLUSIONI

Ad oggi non è possibile formulare delle raccomandazioni univoche sull'uso degli agenti antimicrobici topici. Gli agenti antimicrobici vengono usati in maniera inappropriata se non si intende ottenere una diminuzione delle cariche microbiche. I reviewers ed i ricercatori sembrano concordare sul fatto che negli studi clinici si dovrebbero usare degli endpoint più specifici e che si dovrebbe studiare un numero maggiore di soggetti. Dal momento che i risultati degli studi vengono pubblicati regolarmente, si dovranno eseguire delle revisioni e si dovranno attendere i risultati delle Cochrane review sull'efficacia delle medicazioni e/o degli agenti topici per il trattamento delle ulcere da pressione, delle ulcere venose agli arti inferiori, delle ustioni, delle ferite contaminate da funghi e delle ferite chirurgiche.

### Riferimenti bibliografici

- McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(1): 147-79.
- Schmidt K, Debus ES, St Jessberger, et al. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *Vasa* 2000; 29(1): 62-70.
- Gilchrist B. Wound infection. 1. Sampling bacterial flora: a review of the literature. *J Wound Care* 1996; 5(8): 386-88.
- Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet Med* 2004; 21: 705-09.
- Redkar R, Kalns J, Butler W, et al. Identification of bacteria from a non-healing diabetic foot wound by 16S rDNA sequencing. *Mol Cell Probes* 2000; 14: 163-69.
- Davies CE, Hill KE, Wilson MJ, et al. Use of 16S ribosomal DNA PCR and denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the microfloras of healing and nonhealing chronic venous leg ulcers. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3549-57.
- Percival S, Bowler PG. Understanding the effects of bacterial communities and biofilms on wound healing. [www.worldwidewounds.com/2004/july/Percival/Community-Interactions-Wounds.html](http://www.worldwidewounds.com/2004/july/Percival/Community-Interactions-Wounds.html) (accessed 2 February 2006).
- Heggors JP, Haydon S, Ko F, et al. Pseudomonas aeruginosa exotoxin A: its role in retardation of wound healing. *J Burn Care Rehabil* 1992; 13(5): 512-18.
- Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, et al. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47: 38-43.
- Fumal I, Braham C, Paquet P, et al. The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof-of-concept study. *Dermatology* 2002; 204(Suppl 1): 70-74.
- Bowler PG. The 10<sup>7</sup> bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49: 44-53.
- Lyman LR, Tenery JH, Basson RP. Correlation between decrease in bacterial load and rate of wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1970; (April): 616-21.
- European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Identifying criteria for wound infection*. London: MEP Ltd, 2005.
- Thomas S, Andrews AM, Hay NP, et al. The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study. *J Tissue Viability* 1999; 9: 127-32.
- Beasley WD, Hirst G. Making a meal of MRSA - the role of biosurgery in hospital-acquired infection. *J Hosp Infect* 2004; 56: 6-9.
- Horobin AJ, Shakesheff KM, Woodrow S, et al. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* larvae upon interactions between human dermal fibroblasts and extracellular matrix components. *Br J Dermatol* 2003; 148(5): 923-33.
- Armstrong DG, Salas P, Short B, et al. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95: 254-57.
- Horobin AJ, Shakesheff KM, Pritchard DI. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* larvae upon the migration of human dermal fibroblasts over a fibronectin-coated surface. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 422-33.
- Steenvoorde P, Jukema GN. The antimicrobial activity of maggots: in-vivo results. *J Tissue Viability* 2004; 14(3): 97-101.
- Molan PC. Re-introducing honey in the treatment of wounds and ulcers - theory and practice. *Ostomy Wound Manage* 2002; 48(11): 28-40.
- O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, et al. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001; 88(1): 4-21.
- Cooper R. A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care. [www.worldwidewounds.com/2004/february/Cooper/Topical-Antimicrobial-Agents.html](http://www.worldwidewounds.com/2004/february/Cooper/Topical-Antimicrobial-Agents.html) (accessed 2 February 2006).
- McLure AR, Gordon J. In-vitro evaluation of povidone-iodine and chlorhexidine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1992; 21: 291-99.
- Kunisada T, Yamada K, Oda S, et al. Investigation on the efficacy of povidone-iodine against antiseptic-resistant species. *Dermatology* 1997; 195(Suppl 2): 14-18.
- Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, et al. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 2003; 21(5): 242-47.
- Moore K, Thomas A, Harding KG. Iodine released from the wound dressing Iodosorb modulates the secretion of cytokines by human macrophages responding to bacterial lipopolysaccharide. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 163-71.
- Kjolseth D, Frank JM, Barker JH, et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 305-12.
- Marshall C, Quenn J, Manjooran J. Honey vs povidone iodine following toenail surgery. *Wounds UK* 2005; 1(1): 10-18.
- Jørgensen B, Price P, Andersen KE, et al. The silver-releasing foam dressing, Contreet foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2005; 2(1): 64-73.
- Meaume S, Vallet D, Morere MN, et al. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. *J Wound Care* 2005; 14: 411-19.
- Coutts P, Sibbald RG. The effect of a silver-containing Hydrofiber® dressing on superficial wound bed and bacterial balance of chronic wounds. *Int Wound J* 2005; 2(4): 348-55.
- Leaper DJ. EUSOL. *BMJ* 1992; 304: 930-31.
- Silver S, Phung le T. A bacterial view of the periodic table: genes and proteins for toxic inorganic ions. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2005; 32: 587-605.
- Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect* 2005; 60(1): 1-7.

# Demistificazione dell'argento

J-Y Maillard<sup>1</sup>, SP Denyer<sup>2</sup>

## INTRODUZIONE

L'argento ionico (in concentrazioni da  $10^{-9}$  a  $10^{-6}$  mol/L) ha proprietà battericida, fungicida, virucida e protozoicida<sup>1,2</sup>. Tale attività ad ampio spettro è benefica per un uso topico. Sebbene l'argento venga usato già da molti secoli, e da molto tempo il suo uso venga applicato nella cura delle ferite, i suoi meccanismi d'azione battericida non sono ancora del tutto chiari<sup>1</sup>. Oggi l'argento ha acquisito una posizione di primaria importanza nel settore della cura delle ferite, quindi pare appropriato esaminare più a fondo tale agente osservandone i meccanismi d'azione, i principi su cui si fonda il suo uso ed i suoi potenziali limiti quale esempio di un prodotto antimicrobico.

## Assorbimento nella cellula

Per essere efficace, l'argento deve interagire con l'organismo penetrando nel suo interno per colpire i suoi siti bersaglio. Si ritiene che gli ioni argento possano competere con altri cationi per alcuni siti di assorbimento nella cellula<sup>3</sup>. Generalmente le cellule batteriche possiedono due tipi di sistemi per l'assorbimento degli ioni di metallo pesante<sup>4</sup>: un sistema non specifico (che trasporta molti tipi di ioni attraverso la membrana cellulare) ed un sistema specifico per il substrato (che trasporta soltanto uno ione o alcuni ioni selezionati) che possono essere attivati dalla cellula in condizioni particolari. Sebbene ciò non sia stato documentato per gli ioni argento, è possibile che la cellula batterica non sia capace di interrompere il trasporto degli ioni metallici nel citoplasma (perché i conduttori non specifici non possono essere disattivati). Questo spiegherebbe la citotossicità per i batteri da parte dei metalli pesanti<sup>4</sup>. La maggiore efficacia della sulfadiazina d'argento rispetto al nitrato d'argento può essere spiegato dall'evidente maggiore assorbimento dell'argento in presenza di un sulfonamide<sup>3</sup>.

## Attività molecolare

### Interferenza con la respirazione cellulare

L'attività molecolare dell'argento si spiega con la sua forte affinità per gruppi donatori di elettroni contenenti zolfo, ossigeno e azoto. Questa provoca l'inibizione degli enzimi batterici ed interferisce con la respirazione a livello della membrana cellulare<sup>5</sup>. L'interazione degli ioni argento con i gruppi tiolici in particolare è dimostrato dall'inattivazione degli ioni argento ad opera di aminoacidi quali la cisteina ed il sodio tioglicolato<sup>6</sup>.

### Blocco della trascrizione del DNA

L'argento ionico forma alcuni complessi con le basi acide presenti nel nucleo<sup>7</sup>, sebbene *in vitro* esso non produca aggregazione (clumping) né spezzi il doppio legame dell'elica. Se il clumping dell'argento si realizza nella ferita *in vivo* è un argomento che richiede di essere studiato più a fondo. È stato suggerito che il principale meccanismo d'azione dell'argento *in vivo* consista in una reazione irreversibile con le basi del DNA, sebbene non sia molto probabile che ciò avvenga perché l'argento reagirà preferibilmente con le strutture esterne, come dimostrato dalle alterazioni strutturali macroscopiche quali la formazione di vesciche di superficie e di membrana<sup>1,8,9</sup>. Il numero dei siti bersaglio interessati e l'entità del danno provocato contribuiscono all'efficacia generale del prodotto.

## EFFICACIA

Come per molti agenti biocidi, l'efficacia dell'argento è influenzata da numerosi fattori inerenti sia alla sua natura, sia alla sua applicazione.

## Tipi di microrganismi

L'argento ionico ha un'attività ad ampio spettro (è battericida, fungicida, virucida e protozoicida) sebbene microrganismi più resistenti quali le spore, le cisti ed i micobatteri ne vengano inattivati in misura minore o non vengano inattivati affatto<sup>1</sup>. È ben riconosciuto che il nitrato d'argento manifesta una forte attività contro *Pseudomonas aeruginosa* ma tale attività non è necessariamente così forte nei confronti di altri microrganismi. Dai primi lavori su compresse a base di nitrato d'argento, Cason *et al* hanno riportato che il nitrato d'argento non è riuscito a ridurre in misura significativa la

1. Senior Lecturer in Pharmaceutical Microbiology;  
2. Head of School and Professor of Pharmacy; Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cardiff, Galles, Regno Unito.

colonizzazione con *Staphylococcus aureus* o con i bacilli coliformi rispetto ad altri tipi di profilassi antisettica<sup>10</sup>.

Esistono relativamente poche informazioni sull'efficacia dell'argento e dei prodotti a base di argento sugli anaerobi<sup>11</sup>, sebbene tali organismi siano presenti nelle ferite croniche<sup>12</sup>. E' stato dimostrato che l'associazione tra l'argento ed un sulfonamide agisce sinergicamente nei confronti di diversi batteri vegetativi comunemente associati alle infezioni nelle ustioni<sup>3</sup>. Inoltre, l'uso di certi tipi di medicazioni (ad esempio Hydrofiber® contenente argento) può promuovere la rimozione e l'inattivazione di microrganismi attraverso il sequestro (per ritenzione) all'interno della matrice della medicazione<sup>13</sup>.

### **Citotossicità**

L'uso delle prime formulazioni a base d'argento, come le soluzioni e le creme, per trattare le ferite aperte era associato a numerosi effetti indesiderati (vedere il riquadro a destra). La citotossicità è stata riconosciuta con l'uso di creme e pomate a base d'argento<sup>14</sup>.

E' stata riferita tossicità *in vitro* per i cheratinociti dopo l'uso di medicazioni a base d'argento in alcuni studi<sup>18</sup> ma non in altri<sup>19</sup>, e ciò starebbe ad indicare l'importanza della scelta del tipo di cellule cheratinocite e della metodologia utilizzata. Studi *in vivo* e valutazioni cliniche di tali medicazioni non hanno evidenziato alcuna tossicità per i tessuti<sup>20</sup>.

La citotossicità della sulfadiazina d'argento è legata al rilascio del sulfonamide piuttosto che dell'argento ed è stata associata a gravi disturbi del sangue e della pelle (bruciore, prurito ed eritema). Sono state osservate anche leucopenia e argirosi (pigmentazione della pelle provocata dal deposito di argento)<sup>21</sup>. Uno studio del 2002 ha descritto un'aumentata produzione di tossina della sindrome da shock tossico da *S. aureus* dopo esposizione a basse concentrazioni di sulfadiazina d'argento<sup>22</sup>. Sebbene tale osservazione possa dare da pensare, il significato clinico di tale osservazione non è chiaro.

### **Concentrazione**

Uno dei fattori più importanti che influiscono sull'efficacia di un agente biocida è la sua concentrazione<sup>23</sup>. L'argento possiede un basso esponente di concentrazione, il che significa che esso conserverà la sua efficacia anche dopo la diluizione. Tuttavia, l'argento è scarsamente solubile in acqua, di conseguenza sono stati riportati livelli di attività<sup>24</sup> inesatti.

### **Adsorbimento, precipitazione e carica organica**

Gli ioni argento vengono assorbiti rapidamente dalle superfici, presumibilmente attraverso un'interazione con siti caricati negativamente<sup>7</sup>, e la sua disponibilità diminuisce in presenza di cloruri, fosfati, solfuri ed acqua dura. Teoricamente, la carica organica dei fluidi corporei proteici (o contaminati con pus) potrebbe rappresentare un fattore importante ai fini dell'efficacia dell'argento.

Il livello massimo di argento disponibile è stato riferito essere di circa 1µg/ml in ambiente fisiologico *in vitro*<sup>25</sup>. Concentrazioni superiori probabilmente svolgono un ruolo di riserva contro la deplezione in soluzione. In concentrazioni superiori, gli ioni argento formano complessi con gli anioni, soprattutto i cloruri, per formare un sale di argento inattivo e insolubile<sup>25</sup>; non esistono prove che l'argento o i sali d'argento siano attivi allo stato asciutto.

La prolungata efficacia di una formulazione dipende dalla biodisponibilità degli ioni argento, quindi il veicolo di trasporto è di fondamentale importanza per garantire un rilascio di argento lento ma prolungato. La maggior parte delle medicazioni a base d'argento possiede una concentrazione elevata di tale sostanza. Lo sviluppo di medicazioni contenenti argento ha, in alcuni casi, consentito un rilascio controllato dell'argento, garantendo contemporaneamente l'attività del prodotto ed il controllo della sua potenziale tossicità e dei suoi effetti collaterali; la velocità del rilascio e della deposizione dell'argento è controllata dall'idratazione<sup>26</sup>.

E' opportuno tener presente che le medicazioni, comprese quelle contenenti argento, agiscono da barriera contro la contaminazione della ferita, ma non possono eliminare i microrganismi che già la colonizzano. L'elevato livello di reattività dell'argento può ostacolare la sua penetrazione nel letto della ferita, la qual cosa può essere problematica se i batteri risiedono nei tessuti più profondi<sup>27</sup>.

### **Temperatura e pH**

Un aumento della temperatura accresce l'attività battericida. Quindi, lo studio dell'attività *in vitro* può esibire un'efficacia minore a temperatura ambiente rispetto ad uno studio condotto con una temperatura cutanea più elevata. L'attività aumenta anche in presenza di pH alcalino, sebbene alcune combinazioni (es. sulfadiazina d'argento) siano instabili a pH alcalino. Il pH cutaneo è generalmente acido, sebbene la contaminazione e la crescita dei batteri lo possano alterare<sup>28</sup>. I fattori che influenzano l'attività dell'argento sono riportati nella Tabella 1.

**EFFETTI NEGATIVI  
DELL'ARGENTO**

- Citotossicità<sup>14</sup>
- Alterazione della pigmentazione cutanea e dei tessuti
- Metaemoglobinemia
- Disturbi a carico degli elettroliti<sup>15</sup>
- Ritardata guarigione delle ferite<sup>16</sup>
- Tempi più lunghi per la separazione dello slough<sup>10</sup>
- Inattivazione degli enzimi fibrinolitici<sup>17</sup>

Tabella 1 | **Fattori che influenzano l'attività dell'argento da applicare alle ferite aperte**

<b>Microrganismi</b>	L'efficacia dipende dal tipo di microrganismo (vedere testo)
<b>Tossicità</b>	Una certa misura di citotossicità è inevitabile a causa dell'azione non specifica dell'argento
<b>Concentrazione</b>	L'attività non è influenzata in maniera importante dalla diluizione a causa del suo basso esponente di diluizione
<b>Assorbimento</b>	Assorbimento rapido su alcune superfici
<b>Precipitazione</b>	Precipitazione rapida quando combinato con cloruri, fosfati e solfuri, con un'effettiva riduzione della concentrazione dell'argento disponibile
<b>Carica organica</b>	La concentrazione è fortemente influenzata dalla contaminazione (es. proteine)
<b>Temperatura</b>	L'attività aumenta di un fattore pari a 1,6 per ogni aumento di 10°C
<b>pH</b>	Aumento dell'attività a pH alcalino (alcune combinazioni possono essere instabili a pH alcalino)

**L'ARGENTO PER LA  
GESTIONE DELLE  
FERITE**

L'applicazione di medicazioni a base d'argento per la gestione delle ferite croniche sta guadagnando sempre più forza. Un primo studio ha dimostrato che l'uso del nitrato d'argento ha prodotto un numero più alto di innesti riusciti rispetto ad altri tipi di profilassi antisettica<sup>29</sup>. Esistono anche prove che l'argento possiede delle proprietà antinfiammatorie perché esso riduce l'attività della metalloproteinasi, che può risultare elevata nelle ferite croniche<sup>30</sup>. Tuttavia esistono pochi studi di buona qualità sull'argomento nonostante l'ampio uso di medicazioni in tutto il mondo<sup>31,32</sup>.

Gli sviluppi nelle tecniche di impregnazione e nella tecnologia dei polimeri hanno alimentato il recente interesse nelle medicazioni a base d'argento. Questi nuovi prodotti sono il frutto di una migliore conoscenza delle proprietà dell'argento, e particolarmente delle interazioni tra l'argento e la medicazione e tra la medicazione e la ferita. Essi hanno per obiettivo il miglioramento delle condizioni per la guarigione della ferita principalmente attraverso il controllo della carica batterica della ferita stessa.

Le misure per migliorare l'efficacia delle medicazioni con argento nelle ferite comprendono:

- lo sviluppo di medicazioni capaci di incorporare una quantità in eccesso di argento in modo da promuovere un rilascio continuo dell'agente, sebbene alla fine è l'ambiente della ferita a determinare la quantità di ioni d'argento disponibile nella soluzione (vedere il paragrafo relativo all'assorbimento)
- l'ottimizzazione del contatto tra la medicazione e la ferita che garantirà la massima esposizione all'argento con un'efficacia antimicrobica<sup>33</sup> potenzialmente migliore
- la capacità d'assorbimento di certe medicazioni, combinata con l'attività dell'argento, può svolgere un ruolo nella diminuzione della carica batterica<sup>13</sup>.

Tuttavia esiste una grande varietà nella struttura, nella formulazione e nella concentrazione dell'argento utilizzato in questi prodotti.

Le medicazioni e le preparazioni contenenti argento hanno una migliore efficacia antimicrobica rispetto al nitrato d'argento o alla sulfadiazina d'argento da soli<sup>34,35</sup>. La combinazione della sulfadiazina d'argento con altri antisettici come la clorexidina o lo iodo povidone può accrescere l'attività battericida (e diminuire il rischio di resistenza batterica) ma potrebbe fare aumentare anche la citotossicità<sup>19</sup>. Tuttavia, le combinazioni non sono una novità: esse sono state studiate in una ricerca del 1971 dopo un focolaio di *S. aureus* resistente all'argento verificatosi a Melbourne in Australia<sup>19</sup>. Recentemente Garner e Heppell hanno effettuato una review completa dell'applicazione clinica della sulfadiazina d'argento associata a cerio<sup>36</sup>.

L'uso di determinate formulazioni a base d'argento come il nitrato d'argento in soluzione e la sulfadiazina d'argento è stato associato a tempi più lunghi di separazione dello slough<sup>10</sup> e di guarigione della ferita<sup>16</sup> ed all'inattivazione degli enzimi fibrinolitici<sup>17</sup>. Medicazioni a base d'argento sono state sviluppate per attenuare questi effetti collaterali, notoriamente attraverso l'uso di un lento ma continuo rilascio dell'argento, con diminuzione della citotossicità e dell'alterazione della pigmentazione locale, e promuovendo la guarigione della ferita e la gestione dei fluidi. In assenza di dati validi per guidare i medici, è importante adottare un approccio di buon senso e selezionare una medicazione che essenzialmente produca una copertura appropriata per la superficie della ferita in modo da assicurare la massima efficacia<sup>33</sup>.

**RESISTENZA  
BATTERICA**

Esistono prove di resistenza batterica verso l'argento. Quindi l'esposizione all'argento può selezionare microrganismi resistenti e ciò potrebbe svolgere un ruolo importante per quanto riguarda la predominanza di batteri intrinsecamente resistenti all'argento in caso di ampio uso di tale agente<sup>37,39</sup>. Li *et al* hanno riferito lo sviluppo di resistenza batterica *in vitro* verso elevate concentrazioni di argento (>1024ppm) dopo esposizione ripetuta a concentrazioni sempre maggiori<sup>40</sup>. Il meccanismo preciso con cui sono state raggiunte tali concentrazioni non è chiaro.

**CONCLUSIONI**

L'argento possiede molte proprietà che lo rendono adatto all'uso come agente antimicrobico nelle ferite che presentano segni d'infezione. Il problema consiste nella mancanza di dati validi capaci di fare capire ai medici contro quali batteri esso potrà essere efficace e quali mezzi di somministrazione siano più idonei per i vari tipi di ferite. L'associazione dell'argento (o della sulfadiazina d'argento) con un altro antimicrobico ad ampio spettro sembra offrire una migliore efficacia, sebbene tale combinazione possa essere più citotossica e possa comportare costi clinici più elevati<sup>41</sup>. Il futuro deve concentrarsi sulla ricerca di prove sostanziali a sostegno dell'uso dell'argento e sul controllo della resistenza batterica.

**PUNTI CHIAVE**

1. L'argento è un agente antimicrobico ad ampio spettro con bassa tossicità quando applicato alle ferite.
2. L'argento è attivo nella sua forma ionica, la cui concentrazione è influenzata dalla solubilità del sale d'argento.
3. L'argento può essere formulato in numerosi sistemi di medicazioni che offrono capacità di riserva.
4. Sono stati identificati batteri resistenti all'argento.
5. L'argento utilizzato nelle medicazioni deve essere sottoposto ad ulteriori ricerche scientifiche e cliniche.

**Riferimenti bibliografici**

1. Russell AD, Hugo WB. Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem* 1994; 31: 351-71.
2. Maillard J-Y. Virus susceptibility to biocides: an understanding. *Rev Med Microbiol* 2001; 12(2): 63-74.
3. Richards ME, Taylor RG, Xing DKL, et al. An evaluation of the antibacterial activities of combinations of sulphonamides, trimethoprim, dibromopropamide, and silver nitrate compared with uptakes by selected bacteria. *J Pharm Sci* 1991; 80(9): 861-67.
4. Nies DH. Microbial heavy-metal resistance. *Appl Microbiol Biotechnol* 1999; 51(6): 730-50.
5. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 147-79.
6. Liao SY, Read DC, Pugh WJ, et al. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver. *Lett Appl Microbiol* 1997; 25: 279-83.
7. Richards RM. Antimicrobial action of silver nitrate. *Microbios* 1981; 31: 83-91.
8. Coward JE, Carr HS, Rosenkranz HS. Silver sulphadiazine: effect on the growth and ultrastructure of Staphylococci. *Chemotherapy* 1973; 19: 348-53.
9. Coward JE, Carr HS, Rosenkranz HS. Silver sulphadiazine: effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 3(5): 621-24.
10. Cason JS, Jackson DM, Lowbury EJ, et al. Antiseptic and aseptic prophylaxis for burns: use of silver nitrate and of isolators. *BMJ* 1966; 2: 1288-94.
11. Jones SA, Bowler PG, Walker M, et al. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber® dressing. *Wound Repair Regen* 2004; 12(3): 288-94.
12. Bowler PG. The anaerobic and aerobic microbiology of wounds: a review. *Wounds* 1998; 10(6): 170-78.
13. Newman GR. Visualisation of bacterial sequestration and bactericidal activity within hydrating Hydrofiber® wound dressings. *Biomaterials* 2006 [in press].
14. Mehta DK (Ed). Silver nitrate. In: *British National Formulary*. Issue 50. Oxford: Pharmaceutical Press, 2005.
15. Sweetman S (Ed). Silver nitrate. In: *Martindale: the complete drug reference*. 33rd edition. London: Pharmaceutical Press, 2002.
16. Muller MJ, Hollyoak MA, Moaveni Z, et al. Retardation of wound healing by silver sulphadiazine is reversed by aloe vera and nystatin. *Burns* 2003; 29: 834-36.
17. Sweetman S (Ed). Silver sulfasalazine. In: *Martindale: the complete drug reference*. 33rd edition. London: Pharmaceutical Press, 2002.
18. Lam PK, Chan ES, Ho WS, et al. In vitro cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. *Br J Biomed Sci* 2004; 61(3): 125-27.
19. Fraser JF, Cuttle L, Kempf M, et al. Cytotoxicity of topical antimicrobial agents used in burn wounds in Australasia. *ANZ J Surg* 2004; 74: 139-42.
20. Dunn K, Edwards-Jones V. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns* 2004; 30(Suppl 1): S1-S9.
21. Mehta DK (Ed). Silver sulfasalazine. In: *British National Formulary*. Issue 50. Oxford: Pharmaceutical Press, 2005.
22. Edwards-Jones V, Foster HA. Effects of silver sulphadiazine on the production of exoproteins by *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2002; 51: 50-55.
23. Russell AD, McDonnell G. Concentration: a major factor in studying biocidal action. *J Hosp Infect* 2000; 44(1): 1-3.
24. Hamilton-Miller JM, Shah S, Smith C. Silver sulphadiazine: a comprehensive *in vitro* reassessment. *Chemotherapy* 1993; 39(6): 405-09.
25. Percival SL, Bowler PG, Russell D, et al. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect* 2005; 60(1): 1-7.
26. Walker M, Cochrane CA, Bowler PG. Silver deposition and tissue staining associated with wound dressings containing silver. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52(1): 42-50.
27. Burrell RE. A scientific perspective on the use of topical silver preparations. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(5A Suppl): 19-24.
28. Messenger S, Hann AC, Goddard PA, et al. Use of the 'ex-vivo' test to study long term bacterial survival on human skin and their sensitivity to antiseptics. *J Appl Microbiol* 2004; 97(6): 1149-60.
29. Klasen HJ. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns* 2000; 26: 131-38.
30. Lansdown AB, Sampson B, Laupattarakasem P, et al. Silver aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *Br J Dermatol* 1997; 137(5): 728-35.
31. Vermeulen H, Ubbink DT, Goossens A, et al. Systematic review of dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. *Br J Surg* 2005; 92(6): 665-72.
32. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, et al. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001; 88(1): 4-21.
33. Jones S, Bowler PG, Walker M. Antimicrobial activity of silver-containing dressing is influenced by dressing conformability with wound surface. *Wounds* 2005; 17(9): 263-70.
34. Wright JB, Lam K, Hansen D, et al. Efficacy of topical silver against burn wound pathogens. *Am J Infect Control* 1999; 27: 344-50.
35. Yin HQ, Langford R, Burrell RE. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of ACTICOAT antimicrobial barrier dressing. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20: 195-200.
36. Garner JP, Heppell PS. Cerium nitrate in the management of burns. *Burns* 2005; 31: 539-47.
37. Wenzel RP, Hunting KJ, Osterman CA, et al. Providencia stuartii, a hospital pathogen: potential factors for its emergence and transmission. *Am J Epidemiol* 1976; 104(2): 170-80.
38. Bridges K, Lowbury EJ. Drug resistance in relation to use of silver sulphadiazine cream in a burns unit. *J Clin Pathol* 1977; 30(2): 160-74.
39. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuse of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27: 341-53.
40. Li XZ, Nikaido H, Williams KE. Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag<sup>+</sup> and are deficient in porins. *J Bacteriol* 1997; 179: 6127-32.
41. Fong J, Wood F, Fowler B. A silver coated dressing reduces the incidence of early burn wound cellulitis and associated costs of inpatient treatment: comparative patient care audits. *Burns* 2005; 31: 562-27.

# Gestione topica delle ulcere da pressione di 3° e 4° stadio infette

Z Moore<sup>1</sup>, M Romanelli<sup>2</sup>

## INTRODUZIONE

Il riconoscimento dei segni precoci d'infezione nelle ferite complesse come le ulcere da pressione di 3° e 4° stadio richiede un'osservazione attenta ed esperta. La gestione di tali ferite comprende numerosi interventi e strategie diverse. Tra queste l'uso di superfici per la redistribuzione della pressione, il riposizionamento, il nutrimento, il controllo del dolore, la cura della continenza oltre a quella della pelle e della ferita<sup>1</sup>. Interventi topici come il debridement o sbrigliamento, la terapia con larve e la terapia con pressione topica negativa possono svolgere un ruolo importante. Tuttavia, il presente articolo si concentra principalmente sull'uso degli antimicrobici ad uso topico, in particolare lo iodio e l'argento. Oggi stanno riemergendo sul mercato prodotti d'uso più antico, come il miele, e l'interesse per la ricerca su questo prodotto<sup>2</sup> sta crescendo.

## PREMESSA Iodio

Una rassegna sistematica sull'uso di agenti antimicrobici per la gestione delle ferite croniche ha evidenziato numerose sperimentazioni randomizzate controllate (randomized controlled trial – RCT) che avevano per oggetto l'uso degli antimicrobici topici per il trattamento delle ulcere da pressione<sup>3</sup>.

Un RCT ha confrontato una medicazione a base di iodo povidone con una medicazione idrocolloidale in ulcere da pressione di 2° e 3° stadio. Gli Autori non hanno riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ai fini di una guarigione completa/parziale o alla riduzione dell'area delle ulcere dopo 56 giorni. Il secondo RCT ha confrontato una pomata a base di iodo povidone con una pomata al violetto di genziana allo 0,1% in alcune donne anziane affette da ulcere da pressione. Non sono state fornite informazioni circa un concomitante scarico della pressione. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi circa la variazione dell'area della ferita dopo 14 settimane. Il terzo RCT ha confrontato la rapidità di guarigione con una pomata contenente l'antisettico ossiquinoline contro un prodotto emolliente standard. Anche in questo caso non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi studiati. Un ulteriore studio si è occupato di ulcere di varia origine, comprese le ulcere da pressione.

E' stato fatto un confronto tra una medicazione a base di iodo povidone ed una medicazione idrocolloidale. Dopo 12 settimane non è stata osservata alcuna differenza nei tempi di guarigione dei due prodotti. E' importante evidenziare che questi studi sono stati poco sostenuti rendendo difficile mostrare una differenza statistica tra i gruppi, anche se questa vi fosse stata. Quindi è necessario un esame più rigoroso prima di trarre delle conclusioni definitive.

## Argento

Coutts e Sibbald hanno esplorato gli effetti di medicazioni in Hydrofiber<sup>®</sup> contenenti argento sulla dimensione delle ferite e sull'equilibrio batterico delle ferite di varia natura<sup>4</sup>. Delle 30 ferite considerate, quattro erano ulcere da pressione con infezione localizzata della ferita. Gli autori hanno monitorato l'effetto della medicazione sulla dimensione della ferita e sui segni e sintomi di un aumento della carica batterica per quattro settimane o fino alla guarigione completa della ferita.

## PUNTI CHIAVE

1. Gli antimicrobici ad uso topico (iodio e argento) svolgono un ruolo nella gestione delle ferite ad alta carica batterica o con segni precoci di infezione localizzata.
2. Le considerazioni nella scelta di una medicazione devono comprendere la condizione della ferita, la quantità di essudato e la conformabilità della medicazione stessa.
3. Prestare attenzione alle possibili controindicazioni ai prodotti; in caso di dubbi, consultare la guida del produttore.
4. Usare le medicazioni a base di iodo e di argento soltanto secondo le istruzioni; un uso non corretto può provocare resistenza batterica.
5. Il controllo costante del paziente e della ferita è indispensabile per monitorare e valutare i risultati.

1. Lecturer, Faculty of Nursing & Midwifery, Royal College of Surgeons of Ireland, Dublino, Irlanda.

2. Direttore, Wound Healing Research Unit, Università di Pisa, Italia.

**SCELTA DI UNA MEDICAZIONE**

Condizioni del letto della ferita	Dimensione e forme della ferita	Quantità dell'essudato	Severità della carica batterica	Incontinenza
Le ulcere da pressione di 3° o 4° stadio infette spesso contengono abbondante tessuto necrotico; può essere più appropriato lo sbrigliamento chirurgico o l'uso di larve	Le ulcere da pressione di 3° o 4° stadio sono ferite cavitare; può essere appropriata l'applicazione locale di pressione negativa per le ferite di dimensioni maggiori	La ferita può richiedere frequenti cambi di medicazione; il successo della terapia dipende in larga misura dalle proprietà di gestire i fluidi da parte della medicazione	La ferita può essere gravemente infetta e quindi possono essere necessari antibiotici per via sistemica. Gli antibiotici ad uso sistemico sono consigliati in caso di cellulite, osteomielite e batteriemia	Le ulcere da pressione di 3° o 4° stadio sono comuni nei pazienti gravemente ammalati ed incontinenti. La medicazione deve preservare la cute circostante e proteggere contro l'incontinenza fecale o urinaria

Figura 1 | **Considerazioni per la scelta di una medicazione**

I dati per le ulcere da pressione non vengono presentati separatamente, sebbene gli autori indichino che il 56% delle ferite si è ridotto in dimensione. L'equilibrio batterico è stato misurato valutando la riduzione dello slough e della macerazione peri-lesionale. Tuttavia, il metodo preciso per valutare lo slough e la macerazione non è descritto. Gli autori riportano un miglioramento della macerazione nel 46% delle ferite ed una riduzione dello slough nel 50% delle ferite. Non è stata eseguita alcuna statistica inferenziale. Tuttavia, gli autori concludono che la medicazione svolge un ruolo nell'equilibrio e nel controllo dell'essudato, oltre che nell'equilibrio batterico.

Uno studio comparativo ha esaminato sulfadiazina d'argento, iodo povidone e soluzione fisiologica per il trattamento delle ulcere da pressione. È risultato che l'argento svolge un ruolo predominante nel mantenimento dell'equilibrio batterico<sup>5</sup>.

**PRODOTTI DI NUOVA FORMULAZIONE**

I prodotti di nuova formulazione offrono nuove opportunità con un minor numero di problemi di tossicità per la gestione topica delle ulcere da pressione infette. Uno studio *in vitro* ha dimostrato che le proprietà della medicazione contenente d'argento rispetto ai materiali utilizzati e la capacità della medicazione di gestire i fluidi sono più importanti della quantità d'argento presente nella medicazione stessa<sup>6</sup>. Il cadexomero iodico è un prodotto ad elevata assorbenza che rilascia lentamente lo iodio nella ferita. Sia il povidone che il cadexomero iodico possono essere efficaci per diminuire le cariche batteriche all'interno dell'ulcera da pressione. Tuttavia, esistono prove che il cadexomero iodico possa anche essere capace di accelerare la guarigione della ferita<sup>7</sup>.

Si deve anche tenere presente l'efficacia e l'efficienza del prodotto nei confronti di batteri specifici (vedere pagg. 2-6). Sfortunatamente, ad oggi esistono scarse prove valide su cui basare le scelte terapeutiche<sup>3</sup>.

**GESTIONE DELL'INFEZIONE  
Valutazione**

È stato dimostrato che il mantenimento dell'equilibrio batterico nelle ulcere da pressione è un fattore importante<sup>8</sup>, ai fini della guarigione delle ferite. Per riconoscere precocemente l'infezione nelle ulcere da pressione di 3° e 4° stadio è necessaria un'attenta valutazione olistica. Sanada *et al* hanno descritto chiaramente i sottili cambiamenti che si possono verificare sia nel paziente che nella ferita infetta cronica<sup>9</sup>.

Un aumento del dolore dovrebbe rappresentare il segnale del deterioramento delle condizioni dell'ulcera e può indicare la presenza di osteomielite. Il dolore dovrebbe essere attentamente valutato utilizzando il medesimo strumento per ciascuna valutazione<sup>10</sup>.

Il ruolo della nutrizione nella gestione delle ulcere da pressione di 3° e 4° stadio infette non è chiaro<sup>11</sup>. Tuttavia, durante l'infezione le necessità metaboliche saranno maggiori oltre all'aumento della produzione di liquidi nella ferita. Se l'apporto di cibo e di liquidi è insufficiente, dovrà essere condotta una valutazione nutrizionale completa del paziente anche da parte di un dietista<sup>12</sup>.

**Igiene del letto della ferita**

È probabile che queste ferite contengano quantità notevoli di tessuto necrotico, in grado di aumentare la carica batterica. Sarà quindi necessaria la cura dei tessuti (sbrigliamento del tessuto necrotico). A causa dell'infezione presente, generalmente la scelta d'elezione è lo sbrigliamento chirurgico<sup>13</sup>, sebbene sia necessario considerare anche il rischio di emorragia e di esacerbazione del dolore. In caso di sbrigliamento chirurgico, si deve valutare attentamente la necessità di antibiotici ad uso sistemico; per esempio questi saranno necessari in caso di uno sbrigliamento profondo con copioso sanguinamento<sup>13</sup>.

USO DEGLI ANTIMICROBICI TOPICI				
<p><b>Conformabilità</b></p> <p>Può trattarsi di ferita cavitaria di forma irregolare oppure in una sede difficile. La medicazione deve toccare tutte le aree della ferita in modo che l'agente possa raggiungere i batteri<sup>16</sup></p>	<p><b>Dimensione della ferita</b></p> <p>Può essere necessario tagliare la medicazione alla dimensione voluta. La ferita potrebbe essere troppo vasta per un prodotto a base di cadexomero iodico. Può essere più appropriato l'alginate in nastro o una medicazione in Hydrofiber® con argento</p>	<p><b>Gestione dell'essudato</b></p> <p>La ferita può produrre abbondante essudato. In caso di saturazione, la medicazione sarà inefficace e l'efficacia antibatterica ne risulterà diminuita</p>	<p><b>Uso sicuro del prodotto</b></p> <p>Tenere presente la condizione medica sottostante e la sensibilità al prodotto, per esempio alle medicazioni a base di iodio. L'efficacia delle medicazioni dovrebbe essere rivalutata regolarmente in modo da evitare l'uso prolungato</p>	<p><b>Altri fattori</b></p> <p>Gestione dell'odore, protezione contro la macerazione (la cute circostante dev'essere protetta con un appropriato prodotto barriera per la pelle), dolore al momento della rimozione</p>

Figura 2 | **Considerazioni per l'uso degli antimicrobici topici**

Una recente review sistematica ha concluso che non esiste alcuna prova scientifica valida a supporto dell'uso di una particolare soluzione o tecnica per la pulizia delle ulcere da pressione<sup>14</sup>. Ciò nonostante le ulcere da pressione di 3° o 4° stadio infette devono essere pulite principalmente a causa della produzione di abbondante essudato, che spesso è maleodorante. L'opinione generale sulla gestione delle ferite è di irrigare delicatamente la ferita con normale soluzione fisiologica a temperatura ambiente.

**La medicazione del letto della ferita**

La scelta della medicazione va basata sulla valutazione del paziente e della ferita (Figura 1). Nei casi in cui siano presenti sottili cambiamenti nel paziente e/o nella ferita, ad indicazione di un'infezione, può essere utile considerare l'applicazione di una terapia antimicrobica topica (vedere pagg. 2-6).

Altri elementi da considerare per la selezione di un agente antimicrobico sono gli specifici obiettivi di gestione della ferita e la capacità della medicazione di raggiungere tali obiettivi. La frequenza del cambio della medicazione, la dimensione della ferita ed il tempo prospettato per l'uso del prodotto influenzeranno la scelta della medicazione (Figura 2)<sup>15</sup>. E' importante conoscere bene le raccomandazioni per l'uso del produttore, per esempio alcuni prodotti devono essere bagnati prima dell'uso.

**CONCLUSIONI**

L'uso di antimicrobici topici di nuova formulazione, in particolare i prodotti a base di argento e di iodio, viene raccomandato con frequenza sempre maggiore come uno dei componenti per la gestione delle ferite con carica batterica problematica o crescente<sup>7</sup>. Una valutazione attenta della ferita, la pianificazione appropriata delle cure, la scelta adeguata e la valutazione regolare dei risultati sono determinanti per il successo di questi prodotti nella pratica clinica.

**Riferimenti bibliografici**

- Bergstrom N, Allman R, Alvarez OM, et al. Ulcer Care. In: *Treatment of pressure ulcers. Clinical Practice Guideline Number 15*. Rockville, MD, USA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1994; (15): 45-57. Available at: [www.ahrp.gov/clinic/cpgonline.htm](http://www.ahrp.gov/clinic/cpgonline.htm) (accessed 30 March 2006).
- Molan PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers - theory and practice. *Ostomy Wound Manage* 2002; 48(11): 28-40.
- O' Meara SM, Cullum NA, Majid M, et al. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001; 88: 4-21.
- Coutts P, Sibbald RG. The effect of a silver containing Hydrofiber® dressing on superficial wound bed and bacterial balance of chronic wounds. *Int Wound J* 2005; 2(4): 348-56.
- Kucan JO, Robson MC, Heggors JP, et al. Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1981; 29: 232-35.
- Parsons D, Bowler PG, Myles V, et al. Silver antimicrobial dressings in wound management: a comparison of antibacterial, physical and chemical characteristics. *Wounds* 2005; 17(8): 222-32.
- Drousou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds* 2003; 15(5): 149-66.
- Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, et al. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg* 1999; 178(5): 399-402.
- Sanada H, Nakagami G, Romanelli M. Identifying criteria for pressure ulcer infection. In: European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Identifying criteria for wound infection*. London: MEP Ltd, 2005; 10-13.
- European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Pain at wound dressing changes*. London: MEP Ltd, 2002.
- Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2005; 4: 422-50.
- European Pressure Ulcer Advisory Panel. EPUAP guidelines on the role of nutrition in pressure ulcer prevention and management. *EPUAP Review* 2003; 5(2): 50-63. [www.epuap.org/review5\\_2/page5.html](http://www.epuap.org/review5_2/page5.html) (accessed 2 February 2006).
- Romanelli M, Flanagan M. Wound bed preparation for pressure ulcers. [www.worldwidewounds.com/2005/july/Romanelli/Wound-Bed-Preparation-Pressure-Ulcer.html](http://www.worldwidewounds.com/2005/july/Romanelli/Wound-Bed-Preparation-Pressure-Ulcer.html) (accessed 2 February 2006).
- Moore Z, Cowman S. Wound cleansing for pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004983.
- Bale S, Jones V. Wound care nursing: a patient centered approach. London: Balliere Tindall, 1997; 3-46.
- Jones S, Bowler PG, Walker M. Antimicrobial activity of silver-containing dressings is influenced by dressing conformability with a wound surface. *Wounds* 2005; 17(9): 263-70.

# Antimicrobici topici ed infezione del sito chirurgico

*AC Melling<sup>1</sup>, FK Gould<sup>2</sup>, F Gottrup<sup>3</sup>*

## INTRODUZIONE

Negli ultimi 150 anni i miglioramenti nelle tecniche di asepsi e lo sviluppo di nuovi prodotti antimicrobici hanno ridotto i tassi di infezione post-chirurgica. Quindi soltanto una piccola percentuale delle ferite chirurgiche che guariscono per prima intenzione si infettano. Tuttavia, quando queste ferite non riescono a guarire, il costo economico può essere rilevante<sup>1</sup>. Il paziente può richiedere un nuovo ricovero, un intervento chirurgico e antibiotici per via endovenosa. Il presente articolo esamina la gestione dell'infezione del sito chirurgico (surgical site infection – SSI) durante la guarigione della ferita con particolare attenzione agli antimicrobici ad uso topico, specialmente l'argento e lo iodio. La SSI è stata definita nel documento di posizionamento dell'European Wound Management Association del 2005<sup>2</sup>.

## PREMESSA

A causa dell'aumento della resistenza verso gli antibiotici, gli antimicrobici topici vengono utilizzati sempre più frequentemente per il trattamento e la cura delle ferite, specialmente per le ferite infette o aperte che guariscono per seconda intenzione. Per essere efficaci con un breve periodo di contatto, le concentrazioni dovevano essere adeguate, con conseguente aumento del rischio di tossicità per i tessuti e ritardo della guarigione<sup>3</sup>. Questi potenziali effetti avversi hanno dato agli antimicrobici topici una cattiva reputazione (talvolta giustificata). Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che in concentrazioni più basse alcuni di questi non sono citotossici e possono anche ridurre le conte batteriche<sup>4-11</sup>.

Studi condotti sia sull'uomo, sia sugli animali, volti a valutare gli effetti degli antimicrobici topici nelle ferite acute, si sono concentrati sulla loro capacità di ridurre le conte batteriche e di prevenire le infezioni. Tali studi hanno prodotto risultati discordanti, alcuni dei quali sono riassunti nella Tabella I.

## TRATTAMENTO DELLE SSI Valutazione della ferita

La valutazione olistica del paziente rappresenta spesso la chiave per promuovere la normale guarigione della ferita. Se possibile, è necessario identificare i fattori di rischio quali diabete, obesità, alimentazione inadeguata ed ischemia. È importante notare che i livelli dell'albumina sierica possono diminuire notevolmente in presenza di ferite con abbondante essudato e questo potrebbe compromettere la guarigione della ferita.

Una valutazione attenta della ferita può identificare i segni precoci di infezione e consentire l'instaurazione di una terapia appropriata prima che la ferita degeneri. Sono disponibili alcuni strumenti per coadiuvare i medici nella valutazione della ferita e per identificare l'infezione<sup>2</sup>.

## Incisione e drenaggio

L'incisione delle ferite infette per consentire al materiale purulento di fuoriuscire è stata praticata per migliaia di anni, ed il beneficio di tale pratica probabilmente rappresenta l'origine del termine "pus lodevole". Nella maggior parte dei casi, la rimozione di alcuni punti metallici o di sutura da una parte della ferita è sufficiente per consentire la fuoriuscita del materiale purulento. Raccolte più profonde di fluidi infetti spesso possono essere drenate percutaneamente attraverso l'applicazione di un catetere (attaccato ad un

1. Research Fellow – Nursing, Professional Unit of Surgery, University Hospital of North Tees, Stockton, Regno Unito.  
2. Consultant Microbiologist, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne, Regno Unito.  
3. Professor of Surgery, University of Southern Denmark, The University Center of Wound Healing, Department of Plastic Surgery, Odense Hospital, Danimarca.

### PUNTI CHIAVE

1. L'uso degli antimicrobici topici può essere considerato per certi tipi di ferite chirurgiche infette in aggiunta alla terapia standard (antibiotici sistemici in caso di infezione generale ed incisione e drenaggio per fare fuoriuscire il pus).
2. Sono necessari studi controllati, randomizzati di buona qualità sulle nuove medicazioni a base di antimicrobici.
3. Le osservazioni attuali dimostrano che gli antimicrobici topici sono più vantaggiosi come profilattici contro lo sviluppo di un'infezione.
4. Si devono evitare gli antibiotici topici perchè questi possono provocare reazioni di ipersensibilità e super-infezioni e possono selezionare batteri resistenti.

Tabella 1 | **Studi clinici sull'uso di antimicrobici topici per le ferite acute**

<b>Soluzioni ossidanti (perossido d'idrogeno, ipoclorito di sodio)</b>	Ricerca limitata sull'uso del perossido d'idrogeno nelle ferite acute. Dubbi circa la sua capacità antimicrobica a concentrazioni non tossiche. Studi sull'uomo e sugli animali non hanno evidenziato effetti nocivi ai fini della guarigione della ferita, ma hanno evidenziato un lieve impatto sulla carica batterica <sup>12-14</sup> . Uno studio post-appendicectomia non ha evidenziato alcuna tossicità, ma inefficacia nel prevenire le infezioni <sup>13</sup> . Lineaweaver <i>et al</i> sono riusciti a trovare una concentrazione battericida, non tossica dell'ipoclorito di sodio <sup>12</sup> . Tuttavia Cannavo <i>et al</i> non hanno riscontrato alcun beneficio sulla guarigione delle ferite acute usando garza impregnata di ipoclorito di sodio <sup>15</sup> . L'ipoclorito è consigliato per la cura delle ferite soltanto se utilizzato con cautela quale agente per lo sbrigliamento.
<b>Acido acetico</b>	Studi <i>in vitro</i> ne suggeriscono la citotossicità <sup>16,17</sup> . Due studi non controllati ne suggeriscono l'efficacia per le ferite acute con presenza di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>18,19</sup> .
<b>Clorexidina</b>	Efficace per la detersione della cute del paziente e delle mani prima delle procedure chirurgiche. Studi condotti su animali suggeriscono che possa pregiudicare la guarigione <sup>20,21</sup> , sebbene altri studi ne indicano la non-citotossicità in concentrazioni più basse e la possibile capacità di favorire la guarigione delle ferite <sup>5,6</sup> . Riduzione delle complicazioni microbiche nelle ferite acute dopo chirurgia odontoiatrica <sup>22</sup> , ma nessun effetto sull'infezione delle ferite o sulla durata del ricovero ospedaliero dopo appendicectomia <sup>23</sup> .
<b>Argento</b>	Utilizzato per la profilassi delle infezioni conseguenti alle ustioni e negli innesti cutanei <sup>24</sup> . La maggior parte degli studi condotti sugli animali non ha riscontrato alcun effetto avverso rispetto al processo di guarigione <sup>9-11</sup> . Si stanno introducendo molte preparazioni nuove <sup>25</sup> .
<b>Iodio</b>	Studi sugli animali hanno dimostrato diminuzione delle conte batteriche con povidone e cadexomero iodico <sup>8,9</sup> . Uno studio sull'uomo ha suggerito che l'uso di iodo povidone ha ridotto il rischio di infezione nelle ferite chirurgiche <sup>26</sup> , sebbene un altro studio ha suggerito la sua inefficacia per la riduzione della carica batterica <sup>27</sup> . Gli studi sul cadexomero iodico mostrano una riduzione delle conte batteriche ed un miglioramento nella guarigione <sup>8</sup> .

sistema di drenaggio) guidata da TAC o ultrasuoni. Occasionalmente la ferita deve essere riaperta chirurgicamente e sbrigliata<sup>28</sup>.

La maggior parte delle ferite chirurgiche che vengono riaperte vengono lasciate guarire per seconda intenzione, sebbene alcune di esse possano essere richiuse dopo il trattamento dopo aver eliminato i segni clinici d'infezione. La guarigione per prima intenzione ritardata avviene quando una ferita, riaperta dopo un'infezione, viene richiusa dopo 4-5 giorni di terapia con antibiotici sistemici (chiusura precoce) ed in oltre il 90% dei casi la guarigione avrà luogo senza alcuna complicazione<sup>29,30</sup>.

### Antibiotici

Nonostante la crescente preoccupazione per una possibile resistenza agli antibiotici da parte dei batteri, l'uso appropriato di antibiotici ad uso sistemico viene ancora raccomandato nei casi in cui vi sia chiara evidenza di cellulite, di linfangite o di complicazioni generali (batteriemia e sepsi)<sup>30</sup>. In questi casi è indicato un trattamento con antibiotici, indipendentemente dai risultati delle colture del materiale proveniente dalle ferite. Il tipo ed il dosaggio degli antibiotici possono essere corretti in un momento successivo se la sensibilità delle colture indicano l'opportunità di un altro regime. Se le colture delle ferite indicano un'infezione ma non vi sono segni clinici, generalmente si dovrebbe procrastinare l'uso di antibiotici fino alla conferma dei risultati. Generalmente si dovrebbero evitare gli antibiotici topici perché questi possono provocare reazioni di ipersensibilità e super-infezioni e selezionare batteri resistenti<sup>31</sup>. Le SSI superficiali non richiedono necessariamente l'uso di antibiotici sistemici e possono guarire da sole se non è presente un'infezione generale.

### Altri agenti

È assodato che le medicazioni con antimicrobici topici sono state utilizzate nel passato e continuano ad essere utilizzate per le SSI. La ricerca sulle ferite acute si è concentrata sulla dimostrazione che gli antimicrobici non possiedono alcun effetto citotossico e possono aiutare a prevenire le infezioni. Esiste scarsa evidenza di tossicità sistemica dagli antimicrobici moderni<sup>32</sup>, ed esiste qualche prova a sostegno dell'ipotesi che l'applicazione degli antimicrobici topici possa prevenire le infezioni nelle ferite acute<sup>19,22,24,26</sup>. Tuttavia la maggior parte di questi studi ha esaminato l'uso degli antimicrobici su ferite aperte che sono spesso fortemente contaminate. La maggior parte delle ferite chirurgiche sono chiuse (suture) per cui queste osservazioni possono non essere rilevanti.

### Guarigione per seconda intenzione

Una review sistematica volta ad esaminare le medicazioni e gli agenti ad uso topico per le ferite chirurgiche che guarivano per seconda intenzione non ha evidenziato alcuna prova a sostegno del loro uso<sup>33</sup>. Dei 13 studi considerati nella suddetta review, 6 riguardavano pazienti sottoposti ad escissione di un sinus pilonidale, cinque riguardavano pazienti con degenerazione della ferita chirurgica, uno riguardava pazienti sottoposti a resezione addomino-perineale ed uno riguardava pazienti sottoposti ad amputazione sotto il ginocchio.

**INDICAZIONI PER GLI ANTIMICROBICI TOPICI**

<p><b>Ferite con presenza di tessuto necrotico o con scarso apporto di sangue</b></p> <p>Gli antibiotici sistemici a dosaggio terapeutico possono non penetrare nel tessuto infetto ischemico; quindi gli agenti locali possono avere maggiore successo</p>	<p><b>Ferite continuamente ri-contaminate o infette (es fistole fecali)</b></p> <p>Elevati livelli di contaminazione batterica della ferita possono ritardarne la guarigione. Non è opportuna una copertura antibiotica sistemica prolungata. Gli antimicrobici topici riducono la carica batterica e possono prevenire un'ulteriore re-infezione</p>	<p><b>Pazienti con specifica allergia verso gli antibiotici o con infezioni antibiotico-resistenti</b></p> <p>Particolarmente in caso di insuccesso di una terapia antibiotica sistemica prolungata in una ferita chirurgica infetta aperta</p>	<p><b>Ferite che possono trarre giovamento dalla guarigione per prima intenzione ritardata</b></p> <p>Ferite infette o molto contaminate all'inizio possono essere lasciate aperte. In questa fase l'uso degli antimicrobici topici può rappresentare una scelta. Generalmente dopo qualche giorno le ferite sono libere da infezione e possono essere pulite e richiuse (principio della chiusura per prima intenzione ritardata) con una dose profilattica singola di antibiotico. Tale procedura può abbreviare il tempo di guarigione e migliorare il risultato estetico della ferita</p>
---	---	---	---

Figura 1 | **Indicazioni per gli antimicrobici topici**

Cinque dei 13 studi esaminati hanno considerato il ruolo del nastro di garza impregnato di antimicrobici confrontandolo con medicazioni di altro tipo (generalmente schiume). Non è stato identificato alcun beneficio per la guarigione della ferita utilizzando una terapia con antimicrobici, ma le medicazioni con garze hanno provocato maggiore disagio ai pazienti e questi sono rimasti meno soddisfatti di quando le loro ferite venivano medicate con medicazioni in schiuma.

**Guarigione per prima intenzione**

Sono pochi gli studi di buona qualità sui benefici degli antimicrobici topici nelle ferite chirurgiche che guariscono per prima intenzione, sebbene qualche ricerca recente suggerisca che gli antimicrobici topici possono essere utilizzati come “rimedio di soccorso” per le ferite chirurgiche che non riescono a guarire a causa di un’infezione (vedere Figura 1)<sup>34</sup>. Inoltre, gli antisettici ad uso topico (es. argento ionico) oggi vengono utilizzati in associazione con i migliori prodotti per la cura delle ferite come le medicazioni a base di Hydrofiber®, gli alginati, le schiume, gli idrogel, oltre alla terapia con pressione topica negativa<sup>25</sup>. In ogni modo, sono necessari studi comparativi randomizzati prima di potere raccomandare l'uso routinario di questi prodotti. Gli antimicrobici possono anche essere utilizzati prima della chiusura, quale mezzo profilattico.

E' stato suggerito che lo iodo povidone possiede buone proprietà di penetrazione nei tessuti se confrontato all'argento, che potrebbe distruggere soltanto i batteri di superficie<sup>35</sup>, quindi l'uso dello iodo povidone per le ferite chirurgiche chiuse può essere più appropriato. Uno studio ha esaminato gli effetti dello iodo povidone sulle ferite acute chiuse in animali e non ha riscontrato alcun effetto benefico, sebbene gli autori non abbiano indicato il dosaggio utilizzato per lo iodo povidone<sup>36</sup>.

Gli antimicrobici topici possono non essere altrettanto efficaci contro i batteri presenti nelle ferite di quanto lo siano contro gli stessi batteri *in vitro*. Ciò accade perché la presenza di essudati quali siero, sangue e pus può ridurre l'attività di alcuni antisettici<sup>37</sup>.

**Scelta di una medicazione appropriata**

La maggior parte delle ferite chirurgiche infette non degenera completamente. Quindi l'accesso alla ferita è spesso limitato e può consistere in una apertura parziale della linea di sutura o ad una superficiale separazione dei tessuti. Le considerazioni da tenere presenti nel momento di scegliere una medicazione sono illustrate nella Tabella 2.

**CONCLUSIONI**

Sono necessari ampi studi di buona qualità sulle medicazioni con antimicrobici prima che queste possano essere raccomandate quale mezzo routinario per trattare le ferite chirurgiche infette. E' essenziale anche un'analisi costo-beneficio ed è necessario trovare un equilibrio tra gli eventuali effetti negativi sulla guarigione delle ferite ed i benefici a breve termine derivanti dalla riduzione della carica batterica<sup>31</sup>. Le prove più forti suggeriscono che gli antimicrobici topici possano svolgere un ruolo utile nella profilassi (preparazione pre-operatoria della cute); tuttavia, è improbabile che tali agenti possano essere utili in caso di ferite chirurgiche chiuse, in quanto la loro penetrazione sarà probabilmente scarsa. Esistono alcune circostanze nelle quali gli antimicrobici topici possono essere utilizzati come rimedio d'emergenza per le ferite chirurgiche che non riescono a guarire.

Tabella 2 | **Considerazioni per la scelta della medicazione**

<b>Frequenza dei cambi di medicazione</b>	Non utilizzare preparazioni con formule a rilascio lento per le ferite che richiedono frequenti cambi di medicazione. Molte preparazioni rilasciano principi attivi quando la medicazione assorbe i fluidi e possono essere inappropriate per le ferite asciutte <sup>39</sup> . Le creme a base di acqua (contenenti antimicrobici) non sono appropriate in caso di abbondante essudato <sup>3</sup> .
<b>Dimensione della ferita</b>	E' stato riportato che alcune preparazioni possono essere assorbite sistemicamente ma non esistono prove chiare a supporto di tale ipotesi. E' necessario prestare particolare cautela nelle ferite più estese ed i medici devono fare riferimento al foglio illustrativo del produttore in caso di necessità di maggiori informazioni.
<b>Posizione della ferita</b>	Le medicazioni devono essere flessibili. Nella chirurgia ortopedica, la maggior parte delle ferite si trova in corrispondenza di articolazioni quindi la medicazione deve consentire il libero movimento per la mobilizzazione post-operatoria. Scegliere prodotti appropriati nei casi in cui l'accesso alla cavità si limita ad una linea di sutura parzialmente aperta.
<b>Dolore</b>	Le medicazioni che offrono un contatto umido e non aderente probabilmente provocheranno meno dolore alla rimozione. La garza viene associata a dolore durante i cambi di medicazione <sup>39</sup> .
<b>Preferenze dei pazienti</b>	All'inizio del trattamento, verificare eventuali intolleranze verso le medicazioni antimicrobiche. La collaborazione del paziente è migliore se la medicazione soddisfa le sue esigenze (assorbe l'essudato, è confortevole, flessibile, non ingombrante, provoca dolore minimo al momento dell'applicazione e della rimozione).

## Riferimenti bibliografici

1. Leaper DJ, Goor HV, Reilly J, et al. Surgical site infection – a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J* 2004; 1: 247-73.
2. Melling AC, Hollander DA, Gottrup F. Identifying surgical site infection in wounds healing by primary intention. In: European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Identifying criteria for wound infection*. London: MEP Ltd, 2005; 14-17.
3. Scanlon E. Wound infection and colonisation. *Nurs Standard* 2005; 19: 57-62.
4. Tur E, Bolton L, Constantine BE. Topical hydrogen peroxide treatment of ischemic ulcers in the guinea pig: blood recruitment in multiple skin sites. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(2:1): 217-21.
5. Brennan SS, Foster ME, Leaper DJ. Antiseptic toxicity in wounds healing by secondary intention. *J Hosp Infect* 1986; 8(3): 263-67.
6. Shahan MH, Chuang AH, Brennan WA, et al. The effect of chlorhexidine irrigation on tensile wound strength. *J Periodontol* 1993; 64(8): 719-22.
7. Rodeheaver G, Bellamy W, Kody M, et al. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds. *Arch Surg* 1982; 117: 181-85.
8. Mertz PM, Oliveira-Gandia MF, Davis SC. The evaluation of cadexomer iodine wound dressing on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in acute wounds. *Dermatol Surg* 1999; 25: 89-93.
9. Kjolseth D, Frank JM, Barker JH, et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 305-12.
10. Lansdown AB, Sampson B, Laupattarakasem P, et al. Silver aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *Br J Dermatol* 1997; 137(5): 728-35.
11. Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH. Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1311-14.
12. Lineaweaver W, Howard R, Soucy D, et al. Topical antimicrobial toxicity. *Arch Surg* 1985; 120(3): 267-70.
13. Lau WY, Wong SH. Randomized, prospective trial of topical hydrogen peroxide in appendectomy wound infection. High risk factors. *Am J Surg* 1981; 142: 393-97.
14. Leyden JJ, Bartelt NM. Comparison of topical antibiotic ointments, a wound protectant, and antiseptics for the treatment of human blister wounds contaminated with *Staphylococcus aureus*. *J Fam Pract* 1987; 24(6): 601-04.
15. Cannavo M, Fairbrother G, Owen D, et al. A comparison of dressings in the management of surgical abdominal wounds. *J Wound Care* 1998; 7(2): 57-62.
16. Cooper ML, Laxer JA, Hansbrough JF. The cytotoxic effects of commonly used topical antimicrobial agents on human fibroblasts and keratinocytes. *J Trauma* 1991; 31(6): 775-84.
17. Lineaweaver W, McMorris S, Soucy D, et al. Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 394-96.
18. Phillips I, Lobo AZ, Fernandes R, et al. Acetic acid in the treatment of superficial wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 1968; 1: 11-13.
19. Sloss JM, Cumberland N, Milner SM. Acetic acid used for the elimination of *Pseudomonas aeruginosa* from burn and soft tissue wounds. *J R Army Med Corps* 1993; 139(2): 49-51.
20. Saatman RA, Carlton WW, Hubben K, et al. A wound healing study of chlorhexidine digluconate in guinea pigs. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 6(1): 1-6.
21. Niedner R, Schopf E. Inhibition of wound healing by antiseptics. *Br J Dermatol* 1986; 115(Suppl 31): 41-44.
22. Lambert PM, Moris HF, Ochi S. The influence of 0.12% chlorhexidine gluconate rinses on the incidence of infectious complications and implant success. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55(12): 25-30.
23. Crossfill M, Hall R, London D. The use of chlorhexidine antiseptics in contaminated surgical wounds. *Br J Surg* 1969; 56(12): 906-08.
24. Livingston DH, Cryer HG, Miller FB, et al. A randomized prospective study of topical antimicrobial agents on skin grafts after thermal injury. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86(6): 1059-64.
25. Parsons D, Bowler PG, Myles V, et al. Silver antimicrobial dressings in wound management: a comparison of antibacterial, physical and chemical characteristics. *Wounds* 2005; 17(8): 222-32.
26. Viljanto J. Disinfection of surgical wounds without inhibition of wound healing. *Arch Surg* 1980; 115: 253-56.
27. Lammers RL, Fourre M, Callahan ML, et al. Effect of povidone-iodine and saline soaking on bacterial counts in acute, traumatic, contaminated wounds. *Ann Emerg Med* 1990; 19(6): 709-14.
28. Patel CV, Powell L, Wilson SE. Surgical wound infections. *Curr Treat Opinions Infect Dis* 2000; 2: 147-53.
29. Gottrup F, Gjode P, Lundhus F, et al. Management of severe incisional abscesses following laparotomy. Early reclosure under cover of metronidazole and ampicillin. *Arch Surg* 1989; 124: 702-04.
30. Gottrup F. Wound closure techniques. *J Wound Care* 1999; 8: 397-400.
31. White RJ, Cooper R, Kingsley A. Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials. *Br J Nurs* 2001; 10(9): 563-78.
32. Lansdown AB, Williams A. How safe is silver in wound care? *J Wound Care* 2004; 13(4): 131-36.
33. Vermeulen H, Ubbink D, Goossens A, et al. Dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003554.
34. Grubbs BC, Statz CL, Johnson EM, et al. Salvage therapy of open, infected surgical wound: a retrospective review using Techni-Care. *Surg Infect* 2000; 1(2): 109-14.
35. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, et al. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47(10): 38-43.
36. Kashyap A, Beezhold D, Wiseman J, et al. Effect of povidone iodine dermatologic ointment on wound healing. *Am Surg* 1995; 61(6): 486-91.
37. Drosu A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds* 2003; 15(5): 149-66.
38. Thomas S. A structured approach to the selection of dressings. [www.worldwidewounds.com/1997/july/Thomas-Guide/Dress-Select.html](http://www.worldwidewounds.com/1997/july/Thomas-Guide/Dress-Select.html) (accessed 2 February 2006).
39. Moffatt CJ, Franks PK, Hollinworth H. Understanding wound pain and trauma: an international perspective. In: European Wound Management Association (EWMA). Position Document: *Pain at wound dressing changes*. London: MEP Ltd, 2002; 2-7.