
CUTE: ANATOMIA, FISIOLOGIA E CURA



Cute: anatomia, fisiologia e cura

Caratteristiche macroscopiche

La cute è l'organo più grande del corpo umano. La sua superficie è compresa fra 1,5-2 m². Lo spessore varia da 0,5 mm delle palpebre a 3-6 mm delle regioni palmo-plantari. Il colore è variabile in base alla razza, costituzione individuale, età, sede corporea (più scure le aree genitali, i cavi ascellari e le areole mammarie).

La superficie cutanea è caratterizzata dalla presenza di pieghe, orifizi, solchi, creste.

- ◆ Le **pieghe** sono dovute alla mobilità articolare (pieghe articolari), alla contrazione dei muscoli sottostanti (pieghe muscolari), alla diminuzione del pannicolo adiposo e dell'elasticità cutanea (pieghe senili o rughe).
- ◆ Gli **orifizi** sono piccole depressioni puntiformi centrate da un **ostio** (orifizio dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee libere o di quelle sudoripare).
- ◆ I **solchi** sono sottili depressioni lineari che congiungono gli osti follicolari vicini disegnando una maglia a losanghe. A livello palmare e plantare i solchi sono disposti parallelamente a sottili **creste**. Sui polpastrelli le creste e i solchi formano un disegno variabile da individuo a individuo.

Caratteristiche microscopiche

Dalla superficie in profondità la cute è costituita da:

- ◆ un epitelio (epidermide);
- ◆ un tessuto connettivo (derma);
- ◆ un tessuto adiposo (sottocutaneo o ipoderma).

Epidermide

È un **epitelio squamoso pluristratificato** costituito da quattro tipi di cellule:

1. cheratinociti;
2. melanociti;
3. cellule di Langerhans;
4. cellule di Merkel.

La superficie epidermica appare quasi rettilinea, mentre il limite inferiore si presenta ondulato per l'alternarsi di proiezioni epidermiche (creste epidermiche) a estroflessioni dermiche (papille dermiche).

Cheratinociti

Rappresentano più del 90% delle cellule epidermiche. Sono **cellule epiteliali dalla cui stratificazione origina l'epidermide**. Migrano progressivamente da una sede basale verso la superficie cutanea subendo un processo di differenziazione (cheratinizzazione). Le modificazioni morfologiche del cheratinocita permettono di suddividere l'epidermide in quattro strati distinti.

1. **Strato basale o germinativo**. Una o due file di cheratinociti di forma cuboidale e nucleo grande che aderiscono tramite emidesmosomi alla sottostante membrana basale. Contengono fasci di tonofilamenti. Sono cellule generative dell'epidermide tre tipi di cheratinociti basali: cellule staminali, cellule attivamente proliferanti, cellule in fase iniziale di differenziazione.
2. **Strato spinoso**. Più filiere di cellule poliedriche collegate tra loro da "spine", espressione in microscopia ottica dei desmosomi, placche d'attacco originate dalla membrana plasmatica. Lo strato basale e quello spinoso costituiscono il corpo mucoso del Malpighi o malpighiano.
3. **Strato granuloso**. 2-3 assisi cellulari di forma appiattita con granuli citoplasmatici di cheratoialina disposti intorno e tra i fasci di tonofilamenti. Nelle assisi superiori dello strato spinoso e nello strato granuloso si osservano i caratteristici corpi lamellari (corpi di Odland).
4. **Strato corneo**. Cellule enucleate, appiattite, a citoplasma eosinofilo embricate fra loro e prive di desmosomi. Mancano di orfanelli citopla-

smatici e sono composti completamente da filamenti di cheratina che si aggregano in grandi macrofibrille. I corneociti sono in condizioni fisiologiche continuamente perduti dalla superficie cutanea sotto forma di squame. Il tempo necessario a una cellula basale per arrivare alla superficie epidermica è compreso tra i 12 e i 28 giorni.

Processo di cheratinizzazione

Processo differenziativo che porta la cellula basale epidermica a trasformarsi in una cellula dello strato corneo, si caratterizza per:

- ◆ modificazione della sintesi di cheratine;
- ◆ sviluppo di un involucro intracellulare corneo insolubile;
- ◆ espressione di particolari lipidi intercorneocitari.

Le **cheratine sono filamenti intermedi del citoscheletro**. Negli strati granuloso e corneo i filamenti di cheratina vengono aggregati da una sostanza proteica contenuta nei granuli di cheratoialina: la **filaggrina**. I cheratinociti dello strato spinoso producono l'**involucrina**, una proteina che crea un involucro corneo insolubile all'interno della membrana plasmatica. I **corpi di Odland** contengono particolari sostanze lipidiche che vengono espulse negli spazi intercellulari al limite tra granuloso e corneo. Questi lipidi contribuiscono alla costituzione del film idrolipidico. Il processo di cheratinizzazione permette lo sviluppo di un epitelio pluristratificato dotato di particolare resistenza agli insulti meccanici esterni e allo stesso tempo di permeabilità selettiva nei confronti di sostanze esogene.

Lipidi cutanei

In base alla diversa origine e composizione si distinguono due tipi di lipidi cutanei:

1. lipidi prodotti dall'epidermide;
2. lipidi che costituiscono il sebo prodotto dalle ghiandole sebacee.

Composizione dei lipidi epidermici

- ◆ esteri del colesterolo;
- ◆ acidi grassi;

- ◆ colesterolo;
- ◆ ceramidi;
- ◆ colesterolo solfato, fosfolipidi.

Composizione del sebo prodotto dalla ghiandola sebacea

- ◆ trigliceridi;
- ◆ steroli;
- ◆ esteri del colesterolo;
- ◆ squalene;
- ◆ paraffine;
- ◆ acidi grassi liberi.

Cellule di Langerhans

Sono **cellule immunocompetenti di derivazione midollare**. Di forma stellata per la presenza di fini prolungamenti (dendriti) si insinuano negli spazi intercellulari dello strato soprabasale dell'epidermide dove rappresentano il 2-4 % della popolazione cellulare. Contengono granuli citoplasmatici a forma di disco (granuli di Birbeck).

Esprimono numerosi antigeni di superficie:

- ◆ antigeni MHC di II classe;
- ◆ CD1a;
- ◆ CD4;
- ◆ S-100;
- ◆ recettore ad alta affidabilità per le IgE.

Hanno la funzione di captazione e presentazione dell'antigene al linfocita CD4.

Cellule di Merkel

Situate nello strato basale, aderiscono ai cheratinociti tramite desmosomi. In particolare:

- ◆ sono di derivazione epidermica;

- ◆ contengono filamenti di cheratina;
- ◆ producono numerosi neuropeptidi.

Ogni cellula di Merkel è associata a una terminazione nervosa non mielinizzata (a formare un recettore tattile). Sono numerose a livello di polpastrelli, labbra, mucosa orale, guaina follicolare esterna.

Giunzione dermo-epidermica

Il confine tra epidermide e derma è segnato dalla giunzione dermo-epidermica, **membrana basale altamente complessa deputata sia ad ancorare stabilmente l'epidermide al derma sottostante che a garantire la corretta polarizzazione dell'epidermide**

Derma

È intimamente **connesso con l'epidermide di cui costituisce il sostegno meccanico e il substrato per gli scambi metabolici**. Lo spessore è variabile da 1 mm (viso) a 4 mm (dorso e cosce). Di origine mesenchimale è costituito da fibroblasti, fibre collagene, fibre elastiche e sostanza fondamentale. Contiene vasi sanguigni e linfatici, nevi, annessi.

Si distinguono due compartimenti dermici:

- ◆ **Derma papillare**: compreso tra l'epidermide e il plesso vascolare superficiale, continua intorno agli annessi cutanei. Costituito da sottili fibre collagene, fibre elastiche e reticolari, disposte perpendicolarmente alla superficie. Gli elementi cellulari sono numerosi.
- ◆ **Derma reticolare**: si estende dal plesso vascolare superficiale fino al sottocutaneo. I fasci di fibre collagene ed elastiche sono più spessi e hanno disposizione parallela alla superficie. La quantità di sostanza fondamentale e il numero dei fibroblasti e dei vasi sanguigni sono inferiori.

Fibre dermiche

Le componenti fibrillari dermiche prodotte dai fibroblasti sono tre:

- ◆ **Fibre reticolari**: si evidenziano con l'impregnazione argentea sotto forma di fine trasecolato. Sono espressione di neogenesi connettivale e rappresentano una fase pre-collagenica.

- ◆ **Fibre elastiche:** si colorano con l'orceina, sono costituite da un "core" centrale di elastina circondato da microfibrille.
- ◆ **Fibre collagene:** sono eosinofile e ben rappresentate nel connettivo dermico cui concorrono a dare consistenza strutturale. I fibroblasti sintetizzano un precursore, il pro-collagene, che secreto nello spazio intercellulare, viene trasformato in collagene da proteasi specifiche. Più molecole di collagene si legano a formare fibre a tipica bandeggiatura periodica. Il collagene permette l'estensione della cute, mentre l'elastina ne garantisce il ritorno alle dimensioni originali dopo una trazione.

Sostanza fondamentale

Gel contenente acqua, ioni, proteine, glucosio e glicosaminoglicani. **Assembla le fibre collagene ed elastiche nel contesto del derma.** I glicosaminoglicani, prodotti dai fibroblasti, sono rappresentati principalmente da:

- ◆ **acido condroitinsolfonico:** regola il flusso elettrolitico attraverso la membrana basale;
- ◆ **acido ialuronico:** in grado di trattenere acqua; conferisce idratazione al tessuto.

Nel derma è inoltre presente la **fibronectina**, una glicoproteina in grado di favorire l'ancoraggio delle cellule alla matrice extracellulare.

Componente cellulare del derma

Sono elementi cellulari abitanti il derma di origine mesenchimale:

- ◆ fibroblasti;
- ◆ mastcellule.

Oppure di provenienza ematica:

- ◆ istiociti;
- ◆ linfociti;
- ◆ cellule dendritiche.

Strutture vasali

Nel derma sono presenti due grandi plessi vascolari costituiti da arteriole e venule che decorrono paralleli alla superficie cutanea.

- ◆ **Plesso superficiale:** localizzato al limite tra derma papillare e reticolare, continua con quello annessiale.
- ◆ **Plesso profondo:** localizzato al limite tra il derma reticolare e il sottocutaneo.

I due plessi sono collegati con vasi orientati perpendicolarmente alla superficie cutanea (arterie a candelabro). Dal plesso superficiale o subpapillare si distaccano vasi terminali che irrorano le papille tramite le anse capillari. Nel derma reticolare sono presenti anastomosi artero-venose ("glomi" arteriolari) più numerose a livello dei polpastrelli. Le principali funzioni del sistema vascolare sono: fornire nutrimento alla cute e mantenere costante la temperatura corporea.

Strutture nervose

La cute è provvista di una ricca innervazione con fibre di origine cerebro-spinale, prevalentemente sensitive, e fibre vegetative del sistema simpatico e parasimpatico.

Le **fibre sensitive** possono presentare:

- ◆ **terminazioni libere** filamentose o arborizzate che raggiungono il derma papillare o costituiscono un fitto intreccio attorno ai follicoli piliferi;
- ◆ **terminazioni corpuscolate** (dischi di Merkel-Ranvier e canestri di Dogiel nell'epidermide, corpuscoli di Messner e di Krause nel derma papillare, corpuscoli di Pacini, di Golgi e di Ruffini nel derma profondo e ipoderma). Ogni recettore è potenzialmente capace di evocare qualunque tipo di sensazione, semplicemente in rapporto alla natura, intensità e durata dello stimolo. Molte di queste fibre sono in grado di rilasciare perifericamente peptici neuroregolatori (sostanza P, VIP, CGRP 9, con importanti funzioni nell'induzione e regolazione della flogosi).

Le **fibre vegetative** di tipo simpatico e parasimpatico si distribuiscono:

- ◆ alla muscolatura dei vasi;
- ◆ al muscolo erettore del pelo;
- ◆ alle ghiandole apocrine (fibre adrenergiche);
- ◆ alle ghiandole eccrine (fibre colinergiche).

La cute come organo immunitario

La cute **ha la proprietà di iniziare risposte infiammatorie e immunitarie verso le sostanze potenzialmente nocive** che vengano a contatto con essa:

- ◆ sia che penetrino dall'esterno (prodotti batterici, irritanti, apteri);
- ◆ sia che si formino al suo interno;
- ◆ sia che giungano da altri distretti dell'organismo.

Diversi componenti cellulari intervengono nell'iniziare e regolare queste risposte:

- ◆ **cellule dendridiche o cellule di Langerhans**: specializzate nel presentare antigeni ai linfociti;
- ◆ **cheratinociti**: in grado di produrre citochine immunoregolatrici;
- ◆ **linfociti T di memoria**: presentano propensione a ricircolare nell'ambiente cutaneo (homing receptor);
- ◆ **triade funzionale mastociti**;
- ◆ **terminazioni nervose-microvasi**: costituiscono un sistema integrato di rapida risposta infiammatoria.

Questa specializzazione cutanea chiamata **SIS** (Skin Immune System) è coinvolta nelle risposte fisiologiche della cute, nelle patologie flogistiche o immuno-mediate e nel controllo della crescita di neoplasie cutanee.

Principali compiti funzionali della cute

La cute non è più considerata un semplice mantello di rivestimento ma un vero e proprio organo (il più voluminoso dell'organismo) le cui funzioni sono varie.

- ◆ **protezione meccanica**: grazie alla sua elasticità, resistenza, coesione degli elementi strutturali;
- ◆ **protezione verso agenti fisici**: temperatura, radiazioni, energia elettrica;
- ◆ **protezione chimica**: basata sulla impermeabilità cutanea;
- ◆ **protezione biologica** verso gli agenti batterici e/o micotici: con il suo film idrolipidico, fine emulsione che ricopre la superficie cutanea ed è

costituita da acqua (prodotta da ghiandole eccrine) e da lipidi (che provengono dalla ghiandola sebacea e dai lipidi intercorneocitari). Ha un pH acido (4,2-5,6) ed è a questa acidità che si deve la difesa dai batteri e dai miceti;

- ◆ **tampone** sempre legata al film idrolipidico che è in grado di neutralizzare soluzioni diluite di acidi e basi;
- ◆ **assorbimento e permeabilità**: per via diretta attraverso le cellule epidermiche superficiali e per via indiretta attraverso i follicoli piliferi e le ghiandole sebacee;
- ◆ **termoregolatrice**: mediante vasodilatazione, vasocostrizione, sudorazione;
- ◆ **secretoria**: secrezione sebacea, indispensabile per la costituzione del mantello lipidico;
- ◆ **secrezione sudorale**: fino a un litro di sudore al giorno con la *perspiratio insensibilis* e fino a 15 litri in seguito a fatica fisica;
- ◆ **sensoriale**: meccanorecezione, termorecezione, sensibilità dolorifica e tattile;
- ◆ **immunitaria** mediata sia dalle cellule immunocompetenti presenti nel suo contesto (cellule di Langerhans, linfociti CD4), sia dalla produzione da parte dei cheratinociti di interleuchine, growth factors, e molecole aventi funzioni maturative sui linfociti T.

I PROCESSI DI GUARIGIONE DELLE FERITE

Le ferite possono essere classificate in acute e croniche in base a una definizione temporale: si intende in genere per **lesione cronica un'alterazione della struttura dei tessuti che non evolve verso i normali processi riparativi e che non mostra alcuna tendenza alla guarigione nell'arco delle 6-8 settimane.**

Le **ferite acute normali possono essere dovute a una procedura chirurgica o a un evento traumatico** sia esso meccanico, termico o chimico e progrediscono attraverso una serie di eventi che portano alla guarigione finale della lesione. Al contrario, le ferite croniche differiscono dalle precedenti per la patologia sottostante e per il tipo di riparazione tissutale.

Indipendentemente dal tipo di ferita, acuta o cronica, e dall'entità della perdita tissutale, la guarigione di ogni ferita procede per fasi. La riparazione tissutale è un processo dinamico e interattivo che avviene normalmente nel nostro organismo e che coinvolge mediatori solubili, matrice extracellulare e parenchimali.

Il fisiologico processo di riparazione tissutale viene in genere suddiviso in tre fasi:

- ◆ fase infiammatoria (da 0 a 3 giorni);
- ◆ fase proliferativa (da 3 a 24 giorni);
- ◆ fase di maturazione e di epitelizzazione (da 6-10 giorni a 12-24 mesi).

LA GESTIONE DELLE FERITE INFETTE

Le ferite infette rappresentano un problema impegnativo e un notevole onere sanitario. Per ridurre l'impatto sull'economia e sulla salute, specialmente di fronte alla sempre crescente resistenza agli antibiotici, è più che mai importante giungere rapidamente a una diagnosi, seguita da interventi tempestivi, appropriati ed efficaci.

Anche se è praticamente impossibile evitare che le ferite contengano microrganismi, molte di esse riescono a guarire. Talvolta, però, i microrganismi (e in particolare i batteri) si moltiplicano, invadendo e danneggiando i tessuti, ritardando la guarigione e causando in qualche caso malattie sistemiche.

Il potenziale dei batteri di causare effetti nocivi dipende da:

- ◆ capacità del sistema immunitario del paziente di combattere i batteri (**resistenza dell'ospite**);
- ◆ **numero di batteri introdotti** (più il numero è elevato, più è probabile che superino le difese immunitarie dell'ospite);
- ◆ **tipo di batteri introdotti**:
 - alcuni batteri possono avere un potenziale patogeno (virulenza) maggiore di altri, ed essere perciò capaci di causare malattie anche se presenti in numero relativamente basso;
 - batteri residenti senza conseguenze negative in una parte del corpo possono provocare malattia se trasferiti altrove.

Le ferite di solito contengono batteri che spesso sono senza effetti nocivi ma a volte possono causare:

- ◆ **contaminazione**: i batteri non aumentano di numero né causano problemi clinici;
- ◆ **colonizzazione**: i batteri si moltiplicano ma i tessuti della lesione non sono danneggiati;
- ◆ **infezione**: i batteri si moltiplicano, la guarigione è compromessa e i tessuti della lesione vengono danneggiati (infezione locale). I batteri possono provocare problemi anche nelle zone adiacenti (propagazione

dell'infezione) oppure causare malattie sistemiche (infezione sistemica) (☉ **figura 1**).

☉ **Figura 1.** Interazione fra batteri e ospite

Aumento dei problemi clinici



*L'infezione localizzata può essere accompagnata o meno dai classici segni e sintomi di infiammazione. Quando non lo è, si usano vari termini per definirla, per esempio colonizzazione critica.

Fonte: adattato da Healy, Freedman, 2006.

L'infezione localizzata è spesso caratterizzata dai classici sintomi e segni di infiammazione: dolore, calore, gonfiore, arrossamento e perdita di funzionalità. Tuttavia, particolarmente nelle ferite croniche, i batteri possono provocare problemi (come guarigione ritardata o bloccata) anche in assenza di questi evidenti indicatori di infiammazione. Alcuni clinici si riferiscono a questa infezione localizzata più subdola chiamandola “colonizzazione critica” o anche infezione “coperta” oppure “occulta”. Qualsiasi termine si usi, **quando i batteri presenti nella ferita provocano danni è necessario intervenire per evitare il deterioramento della lesione e facilitarne la guarigione.**

La diagnosi di una ferita infetta viene effettuata principalmente su basi cliniche. La valutazione deve comprendere **l'esame dello stato del paziente**, dei **tessuti perilesionali** e della **ferita stessa**, alla ricerca di segni e sintomi di infezione nonché di fattori atti ad aumentare il rischio e la gravità dell'infezione. Integrando nello schema di trattamento delle ferite anche la ricerca di una possibile infezione si può favorirne una rilevazione tempestiva e il successivo trattamento.

Rischio di infezione

Il rischio di infezione della ferita aumenta con:

- ◆ qualsiasi fattore che debiliti il paziente, comprometta la resistenza immunitaria o riduca l'irrorazione dei tessuti, ad esempio:
 - **comorbilità:** diabete mellito, immunocompromissione, ipossia/scarsa irrorazione dei tessuti dovuta ad anemia o malattia arteriosa/cardiaca/respiratoria, insufficienza renale, neoplasia, artrite reumatoide, obesità, malnutrizione;
 - **farmaci:** corticosteroidi, agenti citotossici, immunosoppressori;
 - **fattori psicosociali:** ricovero in ospedale/casa di cura, scarsa igiene personale, stile di vita poco sano;
- ◆ determinate caratteristiche della ferita (➤ **Tabella 1**) oppure bassi standard di igiene nella cura della ferita.

I medici non devono mai perdere di vista la possibilità che la ferita si infetti, specialmente nel caso di pazienti con diabete mellito, malattie autoimmuni, ipossia/scarsa irrorazione dei tessuti o immunosoppressione.

➤ **Tabella 1.** Caratteristiche della ferita che possono aumentare il rischio di infezione

Ferite acute	Ferite croniche
<ul style="list-style-type: none"> - Intervento chirurgico contaminato - Procedura operatoria di lunga durata - Trauma con trattamento ritardato - Tessuto necrotico o corpo estraneo* 	<ul style="list-style-type: none"> - Tessuto necrotico o corpo estraneo* - Lunga durata - Grandi dimensioni e/o profondità - Localizzazione anatomica nei pressi di un sito potenzialmente contaminante come, ad esempio, l'area anale

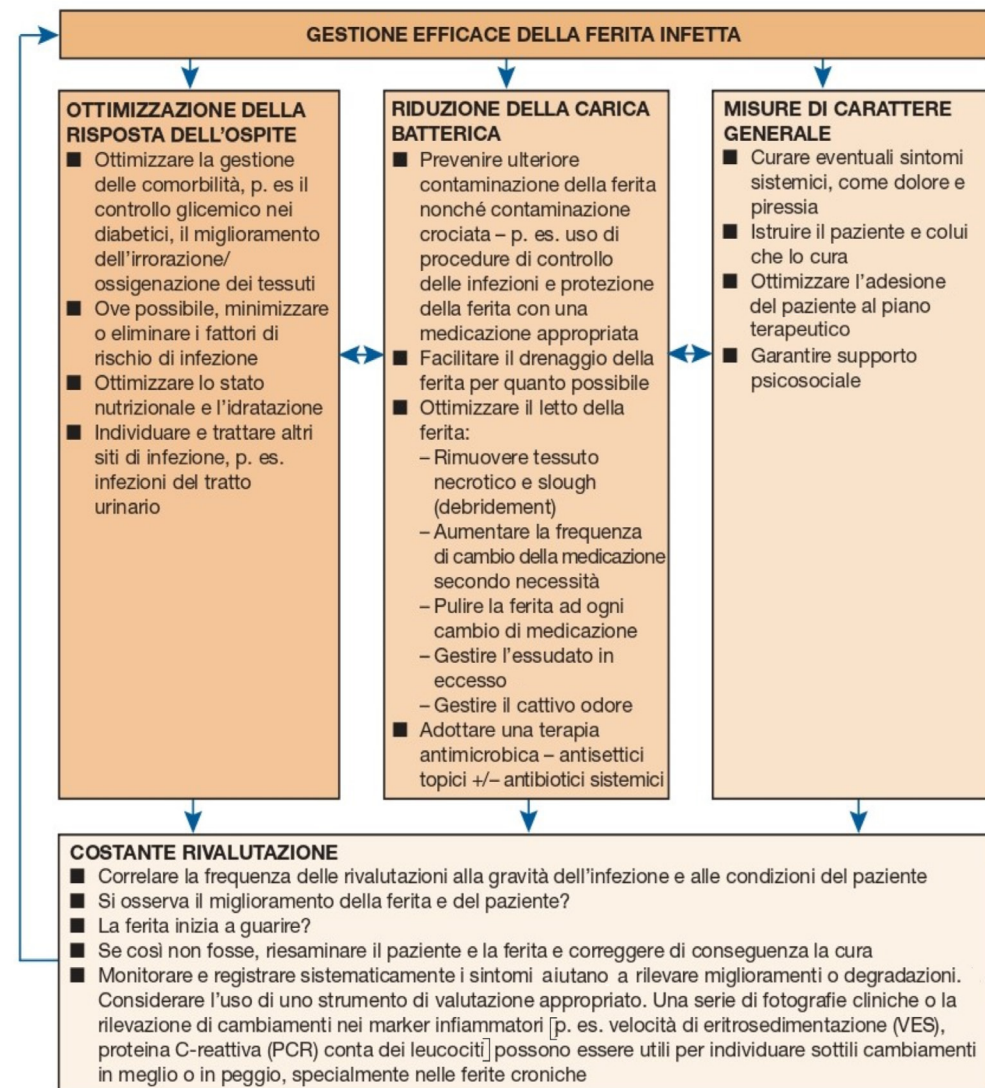
*Specialmente in presenza di ipossia.

Gestione

Una gestione efficace delle ferite infette richiede spesso un **approccio multidisciplinare** e può comportare l'invio del paziente a uno specialista (☉ **Figura 2**). L'obiettivo consiste nel riportare a favore del paziente l'interazione fra il paziente e il microrganismo o i microrganismi infettanti, tramite:

- ◆ ottimizzazione della risposta dell'ospite;
- ◆ riduzione del numero di microrganismi.

◉ **Figura 2.** Gestione efficace della ferita infetta



Fonte: World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), 2007.

Ottimizzazione della risposta dell'ospite

Con l'applicazione di misure di ottimizzazione della risposta dell'ospite si miglioreranno la capacità del paziente di combattere l'infezione e il suo potenziale di guarigione. Vanno inoltre presi in considerazione i fattori sistemici che possono aver contribuito all'insorgenza dell'infezione nella ferita (e spesso, nel caso delle ferite croniche, la ferita stessa), ad esempio

l'ottimizzazione del controllo glicemico nel diabete e l'uso di farmaci modificanti il decorso della malattia nell'artrite reumatoide.

Riduzione della carica batterica

Igiene efficace e misure preventive

Per evitare ulteriore contaminazione della ferita, nonché una contaminazione crociata, è necessario seguire procedure di controllo delle infezioni. Buone pratiche di igiene sono un'accurata pulizia/disinfezione delle mani e l'uso di indumenti protettivi adatti, compresi i guanti.

Drenaggio e debridement della ferita

Pus, tessuto necrotico e slough sono terreni di crescita per i microrganismi. Il drenaggio di pus ed essudato in eccesso può essere favorito, ove appropriato, ricorrendo a: medicazioni assorbenti, dispositivi di drenaggio per ferite/stomia, intervento chirurgico, inserimento di cateteri o terapia mediante pressione negativa topica. Il tessuto necrotico e lo slough vanno rimossi tramite debridement. Nelle infezioni in progressione sono da preferire metodi rapidi, come debridement chirurgico (sharp debridement). Gli effetti benefici del debridement meccanico delle ferite infette possono essere in parte ascritti alla rimozione dei biofilm batterici.

Pulizia delle ferite infette

Le ferite infette vanno pulite a ogni cambio di medicazione. Se la pulizia avviene tramite irrigazione, bisogna applicare una pressione sufficiente a rimuovere efficacemente residui e microrganismi senza danneggiare la ferita o spingere i microrganismi nei tessuti della lesione.

Non è stato ancora chiarito quali siano il metodo e l'agente più indicati per la pulizia delle ferite infette. Tuttavia, per contribuire a ridurre la carica batterica della ferita può essere opportuno usare con giudizio l'irrigazione con soluzione antisettica (a temperatura corporea).

In determinate circostanze, e specialmente nelle ferite chirurgiche, può bastare l'aggiunta di misure di controllo dell'infezione, oltre a pulizia, debridement e drenaggio, per riportare la carica batterica a un livello che permetta la guarigione.

Terapia antimicrobica

La terapia antimicrobica può rendersi necessaria quando esista la probabilità che altri metodi per la riduzione della carica batterica della ferita siano insufficienti, o quando l'infezione è in progressione o sistemica. Agenti antimicrobici – compresi antisettici e antibiotici – agiscono direttamente riducendo il numero di microrganismi:

- ◆ gli **antisettici** vengono applicati localmente, e rappresentano agenti non selettivi che inibiscono la moltiplicazione dei microrganismi o li distruggono. Possono avere altresì effetti nocivi sulle cellule umane. È improbabile che si sviluppi una resistenza agli antisettici;
- ◆ gli **antibiotici** agiscono selettivamente contro i batteri, e la somministrazione può essere topica (solitamente non consigliabile) o sistemica. La resistenza agli antibiotici è un problema in continuo aumento.

Generalmente, andrebbe evitato l'uso topico di antibiotici nella gestione delle ferite infette, per minimizzare il rischio di allergia e lo sviluppo di resistenze batteriche.

APPLICAZIONE PRATICA

Tempestività ed efficacia nella gestione delle ferite infette possono ridurre il tempo di guarigione e minimizzare l'impatto su pazienti, sistema sanitario e società.

Il trattamento di una ferita infetta deve seguire uno schema chiaro e deciso.

Per trattare le comorbidità può essere necessario il contributo di uno specialista.

Buona igiene, debridement e pulizia della ferita contribuiranno a ridurre la carica batterica nella ferita stessa.

Se i problemi causati dai batteri restano circoscritti alla ferita, è spesso inutile usare antibiotici, dato che di solito è sufficiente il trattamento topico con antisettici.

È essenziale riesaminare regolarmente il paziente, la ferita e lo schema di trattamento.

LA TERAPIA ANTIMICROBICA TOPICA

Negli ultimi anni, in risposta ai continui e sempre più gravi problemi causati dalla resistenza e dall'allergia agli antibiotici sia topici che sistemici, è riemerso un grande interesse nell'uso degli antisettici nella cura delle ferite. Molti antisettici sono relativamente facili da usare (anche da parte di pazienti e di colui che lo cura), sono facilmente ottenibili, costano spesso meno degli antibiotici e possono in molti casi essere somministrati senza prescrizione.

Nella cura delle ferite infette gli antibiotici topici vanno usati solo in determinate circostanze e solo da parte di medici esperti (per esempio il metronidazolo topico può essere usato per il trattamento del cattivo odore nelle ferite neoplastiche).

L'uso degli antisettici

In genere, gli antisettici presentano un **ampio spettro di azione antibatterica**. Agendo su molteplici siti all'interno delle cellule microbiche, gli antisettici riducono la probabilità che i batteri riescano a sviluppare meccanismi per sfuggirne gli effetti, e ciò può forse spiegare i **livelli relativamente bassi di resistenza batterica** prodotti da questi preparati. I fattori che determinano la scelta di un antisettico per una ferita infetta sono:

- ◆ familiarità del medico con il preparato;
- ◆ disponibilità, costo e rimborsabilità;
- ◆ facilità d'uso e conseguenze sullo schema di trattamento;
- ◆ efficacia e sicurezza.

Possibili effetti tossici

In passato l'uso degli antisettici è stato limitato dalle preoccupazioni destinate dagli effetti tossici di alcuni di essi su tessuti animali, osservati in test di laboratorio. Sebbene manchino evidenze per determinare se questo effetto si verifichi anche nella prassi clinica, alcuni antisettici, come il cadexomero iodico e alcune delle più recenti formulazioni a base di

argento, sembrano effettivamente avere effetti benefici sulla guarigione delle ferite. In ogni caso, numerosi antisettici sono ancora in attesa che la ricerca ne dimostri gli effetti, e perciò non è opportuno usare antisettici in modo indiscriminato o per un periodo di tempo indefinito.

Se non è noto quale possa essere l'impatto di un antisettico sulla guarigione di una ferita, sarà opportuno chiedersi se, usandolo per quella particolare ferita in quel particolare paziente, il beneficio clinico appaia superiore a qualsiasi possibile effetto negativo sulla guarigione.

Evidenza clinica

Esiste un'evidenza clinica sempre crescente a favore dell'uso di **argento** come antisettico per le ferite infette. Sebbene molti altri antisettici siano ampiamente utilizzati in una vasta gamma di situazioni (➤ **Tabella 2**), l'evidenza a supporto del loro uso è più limitata.

Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire l'idoneità dei singoli antisettici per determinati tipi di ferite e per elaborare chiare linee guida circa la durata di uso più indicata. I clinici devono attentamente valutare rischi e benefici potenziali legati all'uso di un antisettico. Prima di usare un particolare antisettico per il trattamento di una ferita infetta, inoltre, è fortemente raccomandata la consultazione di evidenze che derivano dalla ricerca e informarsi sulla normativa locale di prescrizione, le raccomandazioni di uso e i dati riguardanti la sicurezza.

➤ **Tabella 2.** Antisettici utilizzabili nella gestione delle ferite infette

Antisettico	Formulazione/i	Note
Acido acetico	Soluzione	<ul style="list-style-type: none"> Da tenere presente per la sua azione contro <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Badare che la cute perilesionale sia protetta durante l'uso
Argento	Sulfadiazina argenticca: crema, contenuto in medicazioni Argento ionico: contenuto in medicazioni, argento nanocristallino	<ul style="list-style-type: none"> Disponibile in varie forme, fra cui sulfadiazina argenticca (combinazione argento-antibiotico) Da qualche tempo si dispone di medicazioni che rilasciano atomi ionizzati di argento (argento ionico – Ag⁺) al contatto con l'essudato La quantità e il tasso di rilascio di argento ionico variano da una medicazione all'altra. Il rilascio iniziale di quantità elevate, seguito da un rilascio costante, sembra contribuire alla riduzione del numero di batteri e avere un ampio spettro di attività Occasionalmente si può verificare una colorazione reversibile del letto della ferita o della pelle circostante causata da medicazioni con argento ionico
Clorexidina	Soluzione, polvere, contenuto in medicazioni	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzabile come alternativa in pazienti allergici ai preparati contenenti iodio
Iodio	PVP-I: soluzione, crema, pomata, spray, contenuto in medicazioni Cadexomero iodico: pomata, pasta, polvere, contenuto in medicazioni	<ul style="list-style-type: none"> I preparati moderni rilasciano lentamente basse quantità di iodio, riducendo così la possibilità di effetti tossici e colorazione Lo Iodopovidone (polivinilpirrolidone iodato – PVP-I) è un complesso iodato surfattante Il cadexomero iodico rilascia iodio da microsferi ad alta assorbimento
Ipoclorito di sodio	Soluzione	<ul style="list-style-type: none"> Generalmente non consigliabile, se non in mancanza di alternative più adatte
Miele	Applicazione diretta, contenuto in medicazioni	<ul style="list-style-type: none"> Ad alcune applicazioni, componenti e proprietà fisiche sono stati attribuiti effetti antimicrobici. Tuttavia la composizione (e di conseguenza l'azione antibatterica) è altamente variabile, e rende perciò difficile un confronto fra gli studi clinici
Permanganato di potassio	Soluzione, compresse da sciogliere in acqua	<ul style="list-style-type: none"> Usato come impacco per ridurre la carica batterica Ha effetto astringente e può perciò essere utile in ferite essudanti
Perossido di idrogeno	Soluzione, crema	<ul style="list-style-type: none"> Si raccomanda cautela nell'uso della soluzione, perché sono stati riportati casi di embolia gassosa
Poliesametilene biguanide (PHMB)	Soluzione, contenuto in medicazioni	<ul style="list-style-type: none"> Nota anche come poliesanide o poliaminopropil biguanide; affine alla clorexidina Attualmente utilizzato prevalentemente per le ustioni
Triclosan	Soluzione, contenuto in medicazioni	<ul style="list-style-type: none"> Prevalentemente usato come disinfettante cutaneo o frizione chirurgica

Ruolo e formulazione

Gli antisettici sono utilizzati principalmente nel trattamento delle ferite infette aperte, acute e croniche (➤ **Tabella 3**). Se si osservano segni di infezione in progressione o sistemica, gli antisettici vanno usati in combinazione con antibiotici sistemici.

Gli antisettici **sono disponibili in varie forme farmaceutiche**: liquidi, paste, creme, pomate, gel, polveri, spray, associati a medicazioni. La praticità di un particolare antisettico può dipendere dal metodo di uso e dalla

➤ **Tabella 3.** Uso di antisettici per le ferite infette

<p>Indicazioni per gli antisettici</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Per evitare l'infezione della ferita o la recidiva di infezione in pazienti ad alto rischio – p. es. ferite sacrali in pazienti con diarrea, ustioni a spessore parziale o a tutto spessore, pazienti immunocompromessi, ferite che hanno poche probabilità di guarire a causa di fattori relativi al paziente o sistemici che non è possibile modificare ■ Per il trattamento di ferite con: <ul style="list-style-type: none"> – infezione localizzata – infezione in progressione – infezione accompagnata da sintomi sistemici <p style="text-align: right;">] in combinazione con antibiotici sistemici</p>
<p>Schema di riesame</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Se lo stato della ferita si deteriora o se il paziente lamenta sintomi indicativi di un'infezione in progressione o sistemica ■ Se una ferita cronica con infezione locale non mostra segni di miglioramento dopo 10–14 giorni di sola terapia antisettica – riesaminare il paziente e la ferita; inviare campioni per l'analisi microbiologica, considerare se vi sia un'indicazione per un trattamento antibiotico sistemico
<p>Sospensione degli antisettici</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Quando i segni di infezione si risolvono ■ Quando la ferita inizia a guarire ■ Se il paziente subisce un evento avverso correlato all'antisettico

frequenza di applicazione. Alcuni si usano per uno o più brevi periodi ogni giorno, altri richiedono varie applicazioni giornaliere, altri ancora si lasciano invece a contatto con la ferita anche per parecchi giorni.

Per massimizzare il potenziale effetto degli antisettici sulla carica batterica, è bene tenere presente che nella cura esiste un **impiego controllato per l'uso** di una **soluzione antisettica** per pulire una ferita infetta **abbinato** ad **applicazione di preparato/medicazione antisettica** fino al successivo cambio di medicazione.

TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA

In alcune parti del mondo, l'uso indiscriminato degli antibiotici ha contribuito allo sviluppo di ceppi batterici resistenti agli antibiotici (ad esempio, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), *Staphylococcus aureus* resistente alla vancomicina (VRSA), *Pseudomonas* e *Acinetobacter* multi-resistenti), e all'insorgenza di infezioni nosocomiali come la diarrea da *Clostridium difficile*. Tuttavia, se usati appropriatamente, gli antibiotici sistemici svolgono nella gestione delle ferite infette un ruolo importante, capace di salvaguardare la vita o la funzionalità di un arto.

La scelta dell'antibiotico sistemico da usare per una determinata ferita dipenderà da:

- ◆ **suscettibilità antibiotica**, confermata o più probabile, degli agenti patogeni sospetti o confermati;
- ◆ **caratteristiche del paziente**; ad esempio, potenziali interazioni con i farmaci assunti, comorbilità, capacità e disponibilità a seguire il trattamento;
- ◆ **linee guida** per il trattamento delle infezioni in determinati tipi di ferite; ad esempio, le infezioni del piede diabetico;
- ◆ **gravità dell'infezione**; ad esempio, grado di propagazione, sintomi sistemici;
- ◆ **disponibilità, costi e sicurezza**.

LO SPRAY ALL'ARGENTO NELLA PRATICA CLINICA

L'argento (Ag^+) è un **catione divalente a peso molecolare 108 Da** (metallo pesante) con una lunga tradizione di utilizzo in campo umano e veterinario. L'argento si trova in natura sia allo stato nativo che combinato in composti con lo zolfo, l'arsenico, l'antimonio o il cloro in svariati minerali (ad esempio, l'argentite o l'argento pirite), oppure lo si ottiene dalla raffinazione elettrolitica del rame. Si trova spontaneamente nei tessuti degli organismi viventi nella percentuale dello 0,00000013% (0,0000001 kg). Analogamente, anche l'oro è presente a livello sistemico in una percentuale pari allo 0,000014% (0,000011 kg).

Applicazioni

In campo clinico-terapeutico, attualmente, l'argento colloidale trova largo **utilizzo prevalentemente** (ma non esclusivamente) **topico come antibatterico, antivirale e antimicotico ad ampio spettro d'azione**, soprattutto quando si verificano antibiotico-resistenze multiple.

L'argento colloidale è spesso usato per via topica direttamente sulla pelle. Di solito, viene applicato al bisogno spruzzandolo sulla parte interessata oppure bagnando una garza e lasciandola sulla parte interessata fino all'essiccamento. È utilizzato nell'antipsepsi di escoriazioni, tagli, graffi, ferite aperte, ustioni, porri, verruche, acne, eczema, dermatiti, micosi cutanee, Herpes simplex, Herpes zoster, pustole del cuoio capelluto, psoriasi, rosacea, dermatite seborroica, ustioni da luce solare e orticaria.

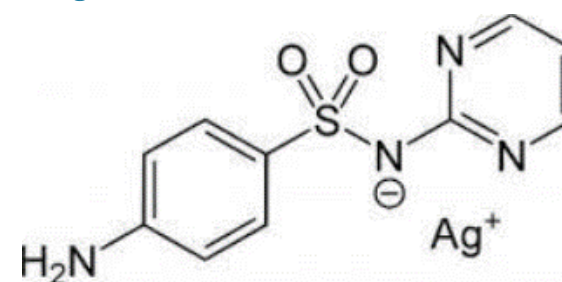
Nell'argento colloidale il metallo si presenta in due forme:

- ◆ **nanoparticelle di argento**: costituiscono la porzione colloidale dell'argento. Il termine "colloidale" viene riferito alle proprietà delle nanoparticelle, le quali non dissolvendosi nella soluzione deionizzata, sono in grado di rimanere in sospensione;
- ◆ **ioni argento**: sono il risultato di un processo elettrolitico che avviene in acqua bidistillata, dove ad elettrodi di argento puro viene applicata una differenza di potenziale tale da promuovere il distacco delle parti-

celle di argento. Durante questo processo si staccano ioni argento Ag^+ , i quali staccandosi dall'elettrodo carico positivamente, rimangono in sospensione nell'acqua. Una particolare tipologia di nanomateriale argenteo è la sulfadiazina argentea, utilizzata clinicamente per la disinfezione delle ferite.

La **sulfadiazina argentea** è una combinazione a base di sulfamidici, farmaci di tipo sintetico con azione batteriostatica e argento ionico, con azione battericida. **La sulfadiazina argentea agisce a livello delle membrane cellulari, mentre l'argento ionico agisce sulle strutture interne.** Nella sierosità delle lesioni la sulfadiazina argentea libera lo ione argento, il cui potere battericida si associa all'effetto batteriostatico del radicale sulfamidico. La molecola sulfadiazina argentea è costituita per il 30,2% da argento e per il 69,8% da sulfadiazina (☉ **figura 3**).

☉ **Figura 3.** Molecola di sulfadiazina argentea



La sulfadiazina argentea ha un'efficacia dimostrata *in vitro* su diverse specie microbiche (► **Tabella 4**).

Il vantaggio nell'associazione di argento alla sulfadiazina riguarda l'ampio spettro d'azione, soprattutto quando si verificano antibiotico-resistenze multiple.

La sulfadiazina argentea, inoltre, **in associazione con l'acido ialuronico accelera e favorisce il processo di cicatrizzazione contribuendo a un'azione antimicrobica.** L'azione cicatrizzante dell'acido ialuronico è dovuta alle sue molteplici proprietà, quali il mantenimento di un ambiente umido favorevole alla cicatrizzazione e la stimolazione dei fattori di crescita, dei componenti cellulari, dell'aggregazione delle fibre collagene

➤ **Tabella 4.** Sulfadiazina d'argento: spettro di efficacia

Sulfadiazina d'argento: spettro di efficacia	
GRAM (-)	GRAM (+)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Pseudomonas multiphilia</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Klebsiella species</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> (beta-emolitico)
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus morgani</i>	Enterococco
<i>Proteus rettgeri</i>	(<i>Streptococcus faecalis</i> gr. D)
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia species</i>	
<i>Citrobacter species</i>	
<i>Serratia species</i>	MICETI
<i>Enterobacter species</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	

Fonte: Hamilton-Miller *et al.*, 1993.

e delle diverse cellule coinvolte nelle fasi del processo riparativo tissutale. L'acido ialuronico interagisce con i proteoglicani per generare aggregati con peso molecolare molto alto, capaci di trattenere grandi quantità di acqua (☉ **Figura 4**).

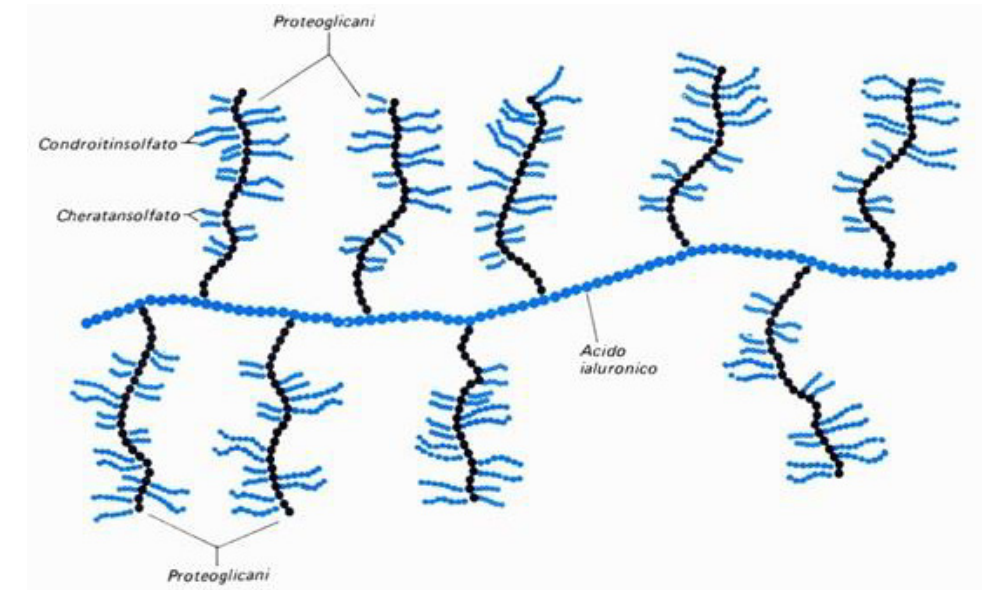
Nelle **lesioni croniche** cutanee bloccate nella fase proliferativa, l'applicazione sul fondo della lesione di acido ialuronico può influenzare positivamente lo stato della lesione, regolando lo stato di idratazione e fornendo le connessioni fisiche tra i proteoglicani e i diversi componenti della matrice extracellulare come laminina, fibronectina e collagene (☉ **Figura 5**).

L'acido ialuronico a contatto con l'essudato si trasforma in uno **strato di gel idrofilico** creando un'interfaccia arricchita di acido ialuronico sul fondo della lesione, contribuendo a una migliore gestione dell'essudato.

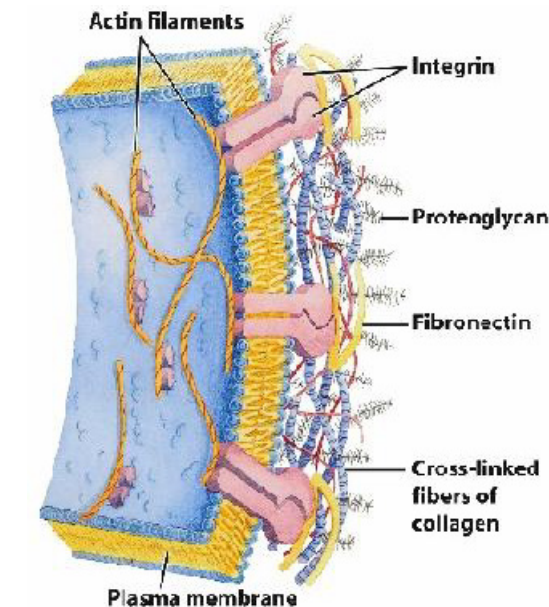
Snelling *et al.* (1978) hanno confrontato l'efficacia di una profilassi giornaliera di una crema a base di 1,0% sulfadiazina argentea e una crema antibiotica 1,0% gentamicina, nella prevenzione di infezione microbica di ferite. Gli autori hanno riportato che *Pseudomonas aeruginosa* era presente nel 37% dei pazienti trattati con sulfadiazina e nel 30% dei pazienti trattati con antibiotico; *Staphylococcus aureus* nel 55% dei pazienti trat-

tati con sulfadiazina e nel 21% dei pazienti trattati con antibiotico; candida nell'11% dei pazienti trattati con sulfadiazina e nel 58% dei pazienti trattati con l'antibiotico.

☉ **Figura 4.** Proteoglicani



☉ **Figura 5.** Tessuto e sistema connettivo



Inoltre, la colonizzazione micotica, in generale, è risultata essere maggiormente frequente nei pazienti trattati con gentamicina (58%) rispetto ai pazienti trattati con la sulfadiazina argentea.

Uno studio morfologico (Coelho *et al.*, 2010) ha valutato l'efficacia nella riepitelizzazione di cute lesionata in modelli murini, di sulfadiazina argentea 1% crema, rispetto a un gruppo di controllo trattato con una soluzione fisiologica 0,9%, somministrati 1 volta/die per 30 giorni. La sulfadiazina ha prodotto una completa epitelizzazione dopo 14 giorni di medicazione ($p < 0,001$), e un significativo incremento nella componente fibroblastica e collagenica ($p < 0,001$), rispetto al gruppo di controllo.

In ➤ **Tabella 5** sono riassunti i prodotti a base di argento colloidale attualmente disponibili, con relative indicazioni d'uso, posologia e somministrazione.

➤ **Tabella 5.** Principali caratteristiche di prodotti a base di argento colloidale attualmente in commercio

Prodotto	Formulazione	Somministrazione	Composizione
P01	Spray	Topica	Acido ialuronico; sale sodico; argento colloidale 2,0%; biossido di silicio; caolino leggero; n-butano come propellente
P02	Spray	Topica	Caolino leggero g 9,8; sulfadiazina argentea micronizzata g 0,1; calcio gluconato monidrato g 0,1; butano g70
P03	Crema	Topica	Sulfadiazina argentea g 1
P04	Gocce	Orale	Argento 30 ppm; acqua deionizzata
P05	Spray	Topica	Argento 10 ppm; acqua deionizzata
P06	Gocce	Orale	Argento 10 ppm; acqua deionizzata
P07	Gel	Topica	Argento 30 ppm; vitamina C 100 g a pH acido con <i>Lavandula angustifolia</i>
P08	Gocce	Orale	Argento 30 ppm; Concentrazione ionica: 3,9 ppm; Percentuale ionica: 19,5 %; Percentuale di particelle: 80,5 %; Superficie di particella: 104,7 cm ² /ml
P09	Crema	Topica	Argento 27 ppm; aloe biologica; olio di cocco biologico; miele biologico; lavanda biologica; olio di jojoba; vitamine E e C; olio di semi d'uva; olio di mandorle dolci
P010	Gocce	Orale	90% ionico; 10% colloidale

Uptake cellulare

Il **meccanismo di assorbimento e l'accumulo tissutale dell'argento variano in relazione alla via di somministrazione**. A livello cellulare, il meccanismo di cattura delle nanoparticelle di argento avviene mediante pinocitosi, endocitosi e fagocitosi. Il tipo di uptake, ma anche la localizzazione (mitocondri, reticolo endoplasmatico, golgi, nucleo e citoscheletro) dipendono dalle dimensioni delle nanoparticelle, dalle caratteristiche della superficie e dall'abilità nella formazione di aggregati. Asharani *et al.* (2009) hanno dimostrato *in vitro* su fibroblasti umani che l'endocitosi di argento è mediata da clatrina, dove la tempistica di uptake (2-48 ore) è dose-dipendente (0, 25, 100, 200, 400 µg/ml).

Meccanismo d'azione

Gli ioni argento favoriscono la formazione di nuovo tessuto epiteliale promuovendo la cicatrizzazione e stimolando anche **la biosintesi delle metalotioneine nelle cellule epiteliali**, importanti nel meccanismo di risposta a stress ossidativo, a flogosi, infezioni e nel processo di cicatrizzazione. Infatti, è stato osservato che l'argento agisce sulle cellule fibroblastiche favorendone il ritorno allo stadio embrionale e stimolandone il differenziamento a cellule adulte che andranno a ricostituire il tessuto danneggiato.

Tossicità

Numerosi studi dose/risposta sono stati condotti per sperimentare il potenziale tossico delle nanoparticelle di argento su diversi sistemi biologici, tra cui batteri, funghi e cellule di mammiferi. I principali meccanismi putativi della citotossicità vengono ritenuti essere: il rilascio degli ioni Ag⁺ dalle nanoparticelle, la distruzione dell'integrità della membrana cellulare, lo stress ossidativo, le interazioni con DNA e proteine, la genesi di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la morte cellulare programmata. I diversi effetti a carico delle nanoparticelle, inoltre, dipendono dalle dimensioni delle stesse oltre che dalla loro concentrazione.

Per esposizione topica dosaggi superiori a 0,1 mg/kg su modello suino hanno riportato lievi segnali di danno renale, cardiaco e osseo.

Le ridotte dimensioni delle nanoparticelle (1-100 nm) fanno sì che esse riescano ad attraversare le membrane cellulari e nucleari, e ad **attivare meccanismi infiammatori responsabili dello stress ossidativo cellulare**, ritenuto uno dei potenziali fattori eziopatogenetici di malattie e disordini metabolici. ROS e i radicali liberi sono, infatti, mediatori della corretta fisiopatologia dell'organismo, in contrapposizione alle molecole antiossidanti, prodotte per neutralizzare un'eccessiva produzione di ROS. Tuttavia, se l'equilibrio tra la produzione di ROS e di antiossidanti viene alterato, si può instaurare una condizione di stress ossidativo. Danno cellulare, apoptosi, necrosi, attivazione di mediatori dei processi redox e dell'infiammazione e genotossicità costituiscono le maggiori conseguenze dello stress ossidativo.

Riferimenti bibliografici

- Asharani PV, Hande MP, Valiyaveettil S. *Anti-proliferative activity of silver nanoparticles*. BMC Cell Biology. 2009;10:65.
- Bartłomieczyk T, Lankoff A, Kruszewski M, Szumiel I. *Silver nanoparticles: allies or adversaries?* Ann Agric Environ Med. 2013;20(1):48-54.
- Behra R, Sigg L, Clift MJ, Herzog F, Minghetti M, Johnston B *et al*. *Bioavailability of silver nanoparticles and ions: from a chemical and biochemical perspective*. J R Soc Interface. 2013 Jul 24;10(87):20130396.
- Coelho JM, Antonioli AB, Nunes e Silva D, Carvalho TM, Pontes ER, Oda-shiro AN. *Effects of silver sulfadiazine, ipe roxo (tabebuia avellanedae) extract and barbatimao (stryphnodendron adstringens) extract on cutaneous wound healing in rats*. Rev Col Bras Cir. 2010 Feb;37(1):45-51.
- Drosou A, Falabella A, Kirsner R. *Antiseptics on wounds: an area of controversy*. Wounds 2003; 15(5):149-66.
- Foldbjerg R, Irving ES, Hayashi Y, Sutherland DS, Thorsen K, Autrup H *et al*. *Global gene expression profiling of human lung epithelial cells after exposure to nanosilver*. Toxicol Sci. 2012 Nov;130(1):145-57.
- Guildford AL, Poletti T, Osbourne LH, Di Cerbo A, Gatti AM, Santin M. *Nanoparticles of a different source induce different patterns of activation in key biochemical and cellular components of the host response*. J R Soc Interface. 2009 Dec 6;6(41):1213-21.
- Hamilton-Miller JMT, Shah S, Smith C. *Silver sulphadiazine: a comprehensive in vitro reassessment*. Chemother. 1993;39:405-9.
- Healy B, Freedman A. *ABC of wound healing.Infections*. BMJ 2006;332: 838-41.
- Kermanizadeh A, Gaiser BK, Hutchison GR, Stone V. *An in vitro liver model--assessing oxidative stress and genotoxicity following exposure of hepatocytes to a panel of engineered nanomaterials*. Part Fibre Toxicol. 2012 Jul 19;9:28.
- Korani M, Rezayat SM, Arbabi Bidgoli S. *Sub-chronic dermal toxicity of*

silver nanoparticles in Guinea pig: special emphasis to heart, bone and kidney toxicities. Iran J Pharm Res. 2013 Summer;12(3):511-9.

Leaper DJ. *Silver dressings: their role in wound management.* Int Wound J 2006;3:282-94.

Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, *et al.* *Diagnosis and treatment of diabetic foot infections.* Clin Infect Dis 2004;39(7):885-910.

Mullally C, Carey K, Seshadri R. *Use of a nanocrystalline silver dressing and vacuum-assisted closure in a severely burned dog.* J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2010 Aug;20(4):456-63.

Okafor F, Janen A, Kukhtareva T, Edwards V, Curley M. *Green synthesis of silver nanoparticles, their characterization, application and antibacterial activity.* Int J Environ Res Public Health. 2013 Oct 21;10(10):5221-38.

Samberg ME, Oldenburg SJ, Monteiro-Riviere NA. *Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro.* Environ Health Perspect. 2010 Mar;118(3):407-13.

Snelling CF, Ronald AR, Waters WR, Yaworski DS, Drulak K, Sunderland M. *Comparison of silver sulfadiazine and gentamicin for topical prophylaxis against burn wound sepsis.* Can Med Assoc J. 1978 Sep 9;119(5):466-70.

Suresh AK, Pelletier DA, Wang W, Morrell-Falvey JL, Gu B, Doktycz MJ. *Cytotoxicity induced by engineered silver nanocrystallites is dependent on surface coatings and cell types.* Langmuir. 2012 Feb 7;28(5):2727-35.

World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). *Principi di Best Practice: l'essudato e il ruolo delle medicazioni. Documento di consenso.* Londra: MEP Ltd, 2007.