

Aminoacidi e letto di ferita: un'interazione possibile per un intervento sia locale sia generale nella riparazione delle lesioni cutanee croniche

R. CASSINO, E. RICCI

AMINOACIDS AND WOUND BED: A POSSIBLE INTERACTION FOR A TOPIC AND GENERAL TREATMENT IN THE CHRONIC SKIN LESIONS REPAIR

Aim. It is a lot of years that we all know that there is a strong binding between proteins availability and tissue repair. Proteins are very important to achieve wound healing because they constitute the fibroplastic and proliferative phase. If our body needs proteins that it builds using aminoacids which are derived from foods we eat, why don't we put aminoacids directly on the wounds, just because that micromoleculas can be adsorbed locally? Can we consider the local aminoacids use just like a topic treatment very closed to a general therapy? If our body needs a proteic support to built the tissue loss where there is a chronic skin lesion, we thought that it would be possible to give the basic elements to the wound directly.

Methods. We used an aminoacidic powder, mixed with a few jaluronic acid quantity, as a wound dressing; there were no preferences about secondary dressing (a moist gauze or an antimicrobial one) because we highlighted no statistically significant differences. We recruited chronic skin lesions with different aetiologies and we excluded necrotic and/or infected wounds. Then, we evaluated effectiveness of the treatment, weartime, comfort and adverse reactions.

Results. The treatment showed real effectiveness, a good weartime and a few number of adverse reactions. The comfort was quite good. We have to remark the high absorption rate of the

Vulnera - Centro Vulnologico Italiano, Torino

aminoacidic powder and the debriding action due to the hypertonic effect of the dressing.

Conclusion. Topic treatment is not so effective than general therapy, but, maybe, we found something useful in both kind of treatment: a topic therapy with a "like-general" effect, maybe a new frontier in the approach to a patient with chronic ulcers.

Key words: Aminoacids - Chronic skin lesions - General and topic treatment.

Dal 1986, cioè da quando Pinchcofsky-Devin pubblicò il lavoro che oggi viene considerato fondamentale nell'approccio scientifico al paziente con lesioni da pressione, è ormai risaputo quanto sia importante la situazione nutrizionale nel wound management. Correlare i livelli di albuminemia con il grado delle piaghe da decubito ¹ ha significato cambiare radicalmente la concezione etiologica delle lesioni da pressione, ma soprattutto ha dimostrato che la piaga da decubito non è, come si è sempre pensato, un problema legato all'età avanzata, ma una complicanza della malnutrizione ², indipendentemente dall'età o dalle patologie correlate all'invecchiamento; non è infrequente vedere persone relativamente giovani con piaghe da decubito quando la loro situazione fisica e sociale sono par-

Indirizzo per la richiesta di estratti: E. Ricci, U.O.A. di Vulnologia - Casa di Cura "San Luca", Pecetto Torinese, Torino.

ticolarmente compromesse. La malnutrizione è sicuramente il fattore più importante per poter influenzare l'insorgenza o meno di ulcere da pressione in soggetti immobilizzati. Quello che però questo lavoro ci ha insegnato è che le proteine rivestono notevole importanza nella riparazione tissutale, indipendentemente dal tipo etiologico di lesione³. Non è un mistero che la fase proliferativa della riparazione tissutale necessiti quasi esclusivamente di un considerevole apporto proteico; la funzione plastica delle proteine dà infatti il nome a questa fase del tissue repair, denominata anche fase fibroplastica. La realizzazione di tutti quei processi terapeutici che devono essere attuati per raggiungere la guarigione della ferita non può fare a meno dell'apporto nutrizionale, il cui deficit comporterebbe il blocco dei processi metabolici⁴ necessari al raggiungimento dello scopo.

Scopo del lavoro

Partendo dal presupposto che il nostro organismo necessita di una sovralimentazione proteica per costruire i tessuti mancanti là ove ci sia una lesione cutanea cronica⁵, abbiamo immaginato che potesse essere possibile fornire direttamente alla lesione gli elementi base per la sintesi di proteine necessarie allo scopo preposto. In effetti, quando è necessario potenziare la funzione proliferativa, è buona norma incentivare il paziente all'assunzione di grandi quantità di protidi; le proteine così assunte dal paziente vengono scisse in molecole molto più piccole a livello gastrointestinale per poter essere riassorbite sotto forma di aminoacidi, le più piccole unità proteiche, e quindi utilizzate per la costruzione di nuovo materiale proteico indirizzato allo scopo della riparazione tissutale. Come già detto, si è ipotizzato di bypassare tutte queste fasi (ingestione di pasti proteici, frazionamento delle proteine in aminoacidi, assorbimento degli aminoacidi, ricostruzione di nuove proteine) somministrando direttamente gli aminoacidi, altamente purificati, localmente, cioè fornire alla lesione le unità base proteiche idonee alla ricostruzione. Questo ovviamente presuppone il fatto che i tessuti lesionati siano in grado di elaborare

TABELLA I. — Scala di valutazione del dolore.

Grado 0	Dolore assente
Grado 1	Dolore lieve (sopportabile senza l'ausilio di farmaci)
Grado 2	Dolore moderato (necessita di somministrazione saltuaria di analgesici)
Grado 3	Dolore severo (controllato solo somministrando regolarmente analgesici)
Grado 4	Dolore insopportabile (fuori controllo anche somministrando oppiacei)

gli aminoacidi, assorbirli ed utilizzarli con funzione plastica; visto che l'albumina, pur essendo una macromolecola, può essere assorbita a livello tissutale⁶, dovrebbe essere altrettanto semplice per un tessuto di granulazione, costituito da vasi neoformati, assorbire direttamente queste molecole (gli aminoacidi) che sono di peso molecolare assolutamente inferiore rispetto all'albumina. È altresì vero che un tessuto formato da un agglomerato di vasi, com'è il tessuto di granulazione, sia in grado di assorbire molto facilmente buona parte delle sostanze che ne vengano a contatto. Partendo da questi presupposti abbiamo pensato che fosse realizzabile una terapia locale con le caratteristiche di una terapia generale, cioè una medicazione che supportasse anche la parte metabolico-nutrizionale della terapia.

Materiali e metodi

Per i motivi sopra esposti abbiamo utilizzato una miscela di aminoacidi purificati come medicazione, con l'intento di dimostrare che il tessuto della lesione li avrebbe potuti impiegare per ricreare nuovo tessuto. Abbiamo utilizzato come veicolante della nostra miscela aminoacidica una piccola quantità di acido ialuronico in polvere che proprio per la sua esiguità non poteva interferire in maniera statisticamente significativa sui risultati ottenuti. La miscela così ottenuta, è stata confezionata in capsule il cui utilizzo presuppone l'apertura delle capsule stesse e lo svuotamento del loro contenuto sulla o nella ferita da trattare; la medicazione secondaria consigliata è una garza grassa o con antisettici, sulla base della situazione clinica



Figura 1. — Donna di 63 anni con lesione neuro-arteriopatica residua dopo amputazione del V dito del piede destro e necrosectomia (gangrena diabetica).



Figura 2. — La stessa lesione dopo 3 settimane di trattamento.

della lesione; secondo la nostra esperienza, la medicazione secondaria non ha assolutamente variato il risultato finale, avendo noi spesso variato la secondaria sulla medesima lesione senza peraltro osservare cambiamenti significativi.

Abbiamo reclutato per questo lavoro lesioni cutanee croniche di varia eziologia, soprattutto vasculiti, ulcere dell'arto inferiore a genesi mista arterovenosa ed arteriopatiche, nonché piedi diabetici; per quanto riguarda il tessuto presente nelle ulcere, abbiamo escluso escare e tessuti infetti, mantenendo invece all'interno dello studio quelle lesioni a fondo "sloughy", fidando nel fatto che l'iper-tonicità della miscela aminoacidica avrebbe potuto realizzare una efficace azione di debridement: in sintesi sono state trattate lesioni deterse, parzialmente deterse con presenza di fibrina in strato sottile e lesioni francamente "sloughy" (necrosi gialla). Nessun criterio di esclusione/inclusione ha riguardato l'essudazione delle lesioni.

Per quanto riguarda le lesioni da decubito, sono state incluse nello studio solo quelle con evidente perdita di sostanza; in questo caso è stata valutata unicamente la capacità della medicazione di indurre una granulazione atta a colmare la cavità.

Abbiamo analizzato, come in tutti gli studi osservazionali, l'efficacia di tale medicazione, il weartime, la tolleranza del paziente e le eventuali complicanze che sarebbero potute insorgere.



Figura 3. — Risoluzione completa in 5 settimane.

La tolleranza è stata valutata in base all'espressione di "discomfort" che il paziente manifestava secondo la scala dolore a 5 gradi ⁷ riportata in Tabella I; tale scala di valutazione del dolore è stata adottata perché sicuramente la meno soggettiva delle altre comunemente in uso (Scala numerica da 0 a 10, Visual Analogic Scale).

Risultati

I primi dati raccolti hanno mostrato indubbi risultati positivi, sia per quanto riguarda l'efficacia del trattamento, sia per il weartime, sia per la tolleranza e la scarsità di effetti collaterali/avversi (Figure 1-3).

Nella Tabella II riportiamo schematicamente i risultati dei primi 35 casi trattati.

In pratica, in tutti i casi trattati tranne uno,

TABELLA II. — Risultati preliminari dello studio.

Casi reclutati globalmente	36
Guarigioni complete	14
Migliorati (in trattamento)	18
Peggiorati (sovrainfezione)	1
Drop-out (dolore insopportabile)	3
Weartime medio	2,52

il miglioramento è stato evidente, anche quando si è stati costretti ad interrompere il trattamento a causa del dolore. Come illustrato in tabella si è ottenuta la guarigione in quasi il 40% dei casi, con un tempo medio di riparazione molto vicino ai 60 giorni; in alcuni casi, come le piaghe da decubito inveterate, si è raggiunta la guarigione in 10-15 settimane, in altri la riparazione tissutale completa è stata ottenuta in 5-7 settimane, come ad esempio nel piede diabetico riportato nelle fotografie 1, 2 e 3. Tutti gli altri casi in trattamento stanno mostrando progressi più che incoraggianti e, in alcuni casi, decisamente eclatanti.

Si segnala un unico caso di peggioramento, dovuto ad un evento avverso che non ci sentiamo di correlare direttamente al trattamento (anche se attualmente non abbiamo dati scientifici che possano escluderne totalmente la correlazione), e precisamente una sovrainfezione per la quale abbiamo preferito interrompere l'applicazione di aminoacidi per passare ad una medicazione puramente antimicrobica a base di argento. Attualmente la percentuale di risultati negativi è ben inferiore al 3%, cosa assolutamente accettabile, che, unitamente all'assenza di reazioni allergiche ad alla sospensione del trattamento per dolore nell'8% dei casi, ci fa raggiungere una percentuale di non efficacia inferiore all'11%; questo ovviamente significa che la positività di risultato è superiore all'89%, dato assolutamente significativo.

Nella figura 4 riportiamo invece i dati riguardanti il discomfort, cioè il dolore che durante il trattamento i pazienti ci hanno riferito.

Per quanto riguarda invece il weartime, abbiamo ottenuto ottimi risultati con ogni tipo di lesione: in pratica nessun paziente ha manifestato la necessità di cambi giornalieri, anche in caso di ulcere ad elevata essuda-

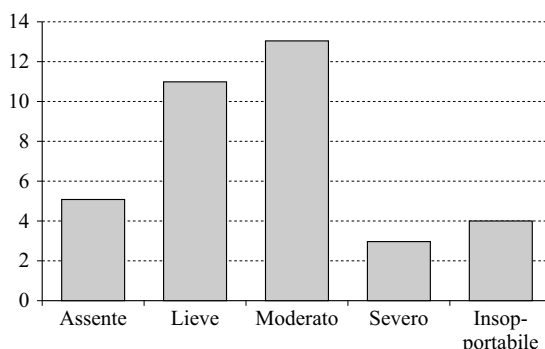


Figura 4. — Valutazione discomfort.

zione, mantenendo un frequenza massima di cambio "a di alterni" ed una minima "bisettimanale"

Le valutazioni in termini di attività di debridement verranno rimandate a quando i numeri saranno decisamente superiori e ci consentiranno di produrre un dato statisticamente significativo. Abbiamo comunque ottenuto finora ottimi risultati in questo senso; infatti proprio il caso riportato in questa sede mostra tra l'altro un'importante azione di deterzione.

Discussione e conclusioni

Se è vero che il trattamento topico è ben lungi dall'aver valenza generale, è altrettanto vero che gli aminoacidi introdotti dall'organismo rappresentano l'intervento di tipo generale nel management delle lesioni cutanee croniche⁸; ma è anche vero che se gli aminoacidi vengono assorbiti localmente e vengono utilizzati esattamente come lo sono quelli introdotti con la dieta, in questo preciso frangente il trattamento topico e quello generale tendono a sovrapporsi. È indubbio che il trattamento proposto abbia mostrato un'elevata percentuale di efficacia e, soprattutto, abbia dimostrato come il letto di ferita sia assolutamente da considerare a tutti gli effetti una superficie di scambio; questo, secondo il nostro parere, potrebbe cambiare in maniera determinante l'approccio terapeutico al paziente con lesioni cutanee croniche, vuoi perché abbiamo assistito alla capacità dei

tessuti di ricostruirsi a partire dagli elementi base direttamente in loco, vuoi perché la capacità di assorbire piccole molecole attraverso i vasi neofornati ci porta a considerare la possibilità di utilizzare la via topica come un accesso possibile per somministrare sostanze terapeutiche, utili al paziente come alla riparazione tissutale. Con questo non vogliamo però giustificare l'impiego topico di antibiotici⁹, ricordando bene che la forma attiva dell'antibiotico è il suo metabolita¹⁰ e che, pertanto, farmaci (o comunque sostanze di utilità ai tessuti) che necessitano di metabolizzazione epatica e/o renale non avrebbero comunque alcuna efficacia attraverso questa via.

Concludiamo questo breve excursus con l'augurio che i ricercatori di base riescano a consegnarci un razionale scientifico riguardo l'efficacia dell'utilizzo topico di aminoacidi sulle ferite, con l'assicurazione che questi esposti rimarranno solo dati preliminari e che la nostra speranza è quella di produrre un dato sicuramente di valenza statistica entro i prossimi 12 mesi.

Riassunto

Obiettivo. Da ormai parecchi anni è risaputo il legame tra disponibilità proteica e riparazione tissutale. Le proteine sono fondamentali per raggiungere la guarigione delle lesioni cutanee perché responsabili della fase fibroplastico-proliferativa. Se il nostro organismo necessita di proteine che costruisce partendo dagli aminoacidi derivati dai cibi, perché non somministriamo gli aminoacidi stessi, considerando che queste micromolecole possono venire assorbite anche localmente? Possiamo considerare l'uso locale di aminoacidi un intervento terapeutico locale che sia molto vicino ad un intervento generale?

Visto che il nostro organismo necessita di supporto proteico per ricostruire la perdita di tessuto in sede di lesione cutanea cronica, abbiamo pensato che sarebbe stato possibile fornire gli elementi base direttamente alla lesione stessa.

Metodi. Abbiamo utilizzato una miscela di aminoacidi, contenente una piccola quantità di acido ialuronico, come medicazione; non abbiamo uniformato la medicazione secondaria in quanto non abbiamo notato differenze significative (garza grassa o con antisettico). Abbiamo incluso nello studio lesioni cutanee croniche di varia etiologia, escludendo quelle necrotiche e/o infette. Abbiamo poi analizzato i risultati in termini di efficacia, comfort, weartime ed eventuali eventi avversi.

Risultati. Il trattamento ha dimostrato reale efficacia, buon weartime e scarsi effetti avversi. Il comfort è stato sufficientemente buono. Dobbiamo sottolineare il notevole assorbimento della miscela aminoacidica e l'azione di debridement dovuta all'iper-tonicità della medicazione.

Conclusioni. Il trattamento locale non è così efficace come la terapia generale, ma, forse, abbiamo trovato qualcosa di utile ad entrambi i trattamenti: una terapia locale con un effetto "simil-generale", forse una nuova frontiera nell'approccio al paziente con ulcere croniche.

Parole chiave: Aminoacidi - Lesioni cutanee croniche - Trattamento generale e locale.

Bibliografia

1. Pinchcofsky-Devin GD, Kaminski MV. Correlation of pressure sores and nutritional status. *JAGS* 1986;34:435-40.
2. Gilchrist BA. Age-associated changes in the skin. *JAGS* 1982;30:139-43.
3. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;28:738-46.
4. Nano M, Ricci E. Le piaghe da decubito nel paziente anziano. Torino: Edizioni Minerva Medica, 1994.
5. Ricci E, Cassino R. Piaghe da decubito. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2004.
6. Schaefer H, Redelmeier TE. Skin barrier: principles of percutaneous absorption. Basel: Karger Ed, 1996.
7. Hodgkins M, Albert D, Daltroy L. Comparing patients' and their physicians' assessment of pain. *Pain* 1985;23:273-7.
8. Ryan TJ. Cutaneous circulation. In: Goldsmith LA. *Biochemistry and physiology of the skin*. New York: Oxford University Press, 1983.p.817-77.
9. Gilchrist B, Lawrence C. *Microbiology: consensus and confusion - 9th European Conference on Advances in Wound Management (EWMA)*, Harrogate, 1999.
10. Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan Publ, 1980.