

I principi TIME

Una proposta terapeutica di [antidoping](#)



I principi TIME

L'acronimo TIME (dall'inglese Tissue, Infection or Inflammation, Moisture imbalance, Epidermal margin)¹ è stato ideato per aiutare il personale medico e non medico a inquadrare meglio i principi della preparazione del letto della ferita o Wound Bed Preparation (WBP). Facendo ricorso al TIME, l'operatore che si occupa della gestione di una lesione cronica riuscirà a effettuare una revisione sistematica di tutte le caratteristiche obiettivabili della lesione stessa, individuando agevolmente gli elementi da correggere e gli interventi più appropriati per una efficace preparazione del letto della ferita che porti a rimuovere le barriere che impediscono la guarigione. Questo tascabile costituisce una versione pratica, che riassume in maniera sintetica i principi trattati estesamente nel volume intitolato "Wound Bed Preparation: evoluzione della pratica clinica secondo i principi del TIME"², al quale rimandiamo per un maggiore approfondimento.

¹ Tessuto necrotico e/o devitalizzato, Infezione o Infiammazione, Macerazione o secchezza (squilibrio dei fluidi), Epidermide (margini non proliferativi).

² Bonadeo P, Marazzi M, Masina M, Ricci E, Romanelli M. Wound Bed Preparation: evoluzione della pratica clinica secondo i principi del TIME. 2004 Aretrè.

° Marchio registrato di Smith & Nephew



Aretrè srl Milano
Via Archimede,10 - 20129 Milano
Tel. 02. 5462626 Fax 02. 5462404
e.mail: n.presti@aretre.com

Il TIME ha lo scopo di fornire al clinico una guida pratica per ricordare il processo della Wound Bed Preparation, la strategia volta ad accelerare la naturale guarigione delle ferite croniche o a facilitare l'efficacia di eventuali misure terapeutiche. La WBP comporta la gestione del paziente con ulcera cronica secondo un approccio olistico, in cui il trattamento locale della lesione non può prescindere dalla valutazione dello stato di salute globale del paziente. Per accelerare i processi endogeni di riparazione tissutale occorre eliminare le barriere che li ostacolano, oltre che mantenere un corretto equilibrio biochimico all'interno della lesione. Tale obiettivo è raggiungibile esclusivamente attraverso una valida preparazione del letto della ferita. Il TIME permette di concentrarsi sulle tappe patogenetiche fondamentali della lesione cronica e di apportare le misure terapeutiche che servono a convertirne l'ambiente

cellulare e molecolare in quello di una ferita avviata alla guarigione. Il TIME consente di scindere tutti i vari aspetti del trattamento della ferita nelle componenti individuali, focalizzando secondo un approccio coordinato tutti gli elementi critici per la guarigione dell'ulcera quali il debridement, il bilancio batterico e la gestione dell'essudato, pur mantenendo una visione globale dell'obiettivo che si intende raggiungere.

Per ricordare come:

- ▶ effettuare una revisione sistematica delle caratteristiche visibili della lesione
- ▶ decidere gli interventi più opportuni per ottenere un letto della ferita ben preparato
- ▶ individuare i risultati che ci si deve aspettare

occorre far riferimento all'acronimo TIME



Tessuto necrotico o devitalizzato

La presenza di tessuto necrotico e/o devitalizzato ostacola la guarigione: impedisce la valutazione delle dimensioni, della profondità della lesione e delle strutture interessate al processo ulcerativo; è focolaio di infezione, prolunga la fase infiammatoria, ostacola meccanicamente la contrazione e disturba il processo di riepitelizzazione.



Infezione o infiammazione

L'infezione ostacola la guarigione della ferita contribuendo alla sua cronicizzazione; la continua presenza di microrganismi virulenti porta a una risposta infiammatoria massiccia e persistente e l'aumento di citochine e di attività proteasica, unito alla ridotta attività dei fattori di crescita, contribuisce a danneggiare l'organismo ospite.



Macerazione o secchezza: squilibrio dei fluidi

La disidratazione cutanea rallenta la migrazione delle cellule epiteliali, mentre l'eccesso di essudato causa la macerazione dei margini della ferita e promuove un ambiente biochimico ostile che blocca l'azione dei fattori di crescita.



Epidermide: margini che non progrediscono sul letto della ferita

La mancata risposta agli stimoli dei fattori di crescita condiziona un arresto della proliferazione e della migrazione dei cheratinociti perilesionali, con conseguente mancata chiusura della lesione.

La tabella seguente illustra in modo semplice la correlazione tra le osservazioni cliniche, gli interventi da adottare secondo i principi della Wound Bed Preparation e i risultati clinici conseguenti a tali interventi. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici sottostanti permette inoltre di

Tabella 1. TIME - I principi della Wound Bed Preparation
(p.g.c. dell'International Advisory Board on Wound Bed Preparation)

Osservazioni cliniche	Presunta patofisiologia	WBP - Interventi clinici	WBP - Effetti degli interventi clinici	Risultati clinici
Tessuto necrotico o devitalizzato	Difetto della matrice e residui cellulari sono di ostacolo alla guarigione	Debridement (occasionale o di mantenimento) • chirurgico, enzimatico, autolitico, meccanico o biologico	Fondo della lesione deterso e ripristinata funzionalità delle proteine della matrice extra cellulare	Fondo della lesione vitale
Infezione o infiammazione	<i>Elevata carica batterica o infiammazione prolungata</i> ↑ citochine pro-infiammatorie ↑ attività proteasica ↓ attività dei fattori di crescita	<i>Rimozione foci infetti: terapia locale/sistemica</i> • antimicrobici • antinfiammatori	<i>Riduzione della carica batterica o controllo dell'infiammazione</i> ↓ citochine pro-infiammatorie ↓ attività proteasica ↑ attività dei fattori di crescita	Controllo dell'infezione e dell'infiammazione
Macerazione o secchezza - squilibrio dei fluidi	Secchezza: lenta migrazione delle cellule epiteliali Essudato in eccesso: macerazione dei margini della ferita	Applicazione di medicazioni avanzate per favorire il giusto grado di umidità Bendaggio compressivo, pressione negativa o altri metodi per rimuovere l'eccesso di essudato	Ripristino migrazione cellule epiteliali; secchezza evitata Riduzione dell'edema, controllo dell'eccesso di essudato; macerazione evitata	Bilancio dei fluidi (essudato)
Epidermide margini non proliferativi o sottominati	Cheratinociti non migranti Cellule non responsive e anomalità nell'attività delle proteasi	Ri-accertare le cause o considerare terapie correttive • debridement • innesti cutanei • terapie di supporto	Migrazione dei cheratinociti e presenza di cellule responsive Ripristino di un appropriato profilo delle proteasi	Margini epiteliali in attiva proliferazione

approfondire gli effetti degli interventi clinici sulle sottostanti alterazioni cellulari. L'obiettivo della tabella è quello di suggerire all'operatore quali segni clinici valutare sul paziente per realizzare un'efficace Wound Bed Preparation e favorire la guarigione della ferita.

Tessuto

Cosa si osserva

presenza di abbondante tessuto necrotico o devitalizzato, escara dura, slough, depositi di fibrina



Lesione sacrale necrotica in donna allattata per ictus cerebri (p.g.c. B. Paggi)

Si notano una chiara demarcazione del tessuto necrotico, lo scollamento dello stesso in prossimità della cute perilesionale e la reazione infiammatoria dei tessuti adiacenti la lesione. Marcato, inoltre, lo sfondamento dei piani sottostanti.



Necrosi tessutale del dorso del piede in paziente diabetica (p.g.c. B. Paggi)

Si osservano importante edema del dorso del piede e lesioni satelliti già detese. Il letto di ferita si presenta ricco di tessuto devitalizzato in fase colliquativa.



Lesione con fondo necrotico fibrinoso in paziente con vasculopatia mista dell'arto inferiore (p.g.c. B. Paggi)

Evidenti le aree di tessuto necrotico secco, secco-umido e la presenza di depositi di fibrina. Si osserva una scarsa reazione del tessuto perilesionale, con una tendenza importante delle singole lesioni a confluire tra loro.

Come intervenire

debridement (sbrigliamento), se necessario ripetuto: allontanamento del tessuto necrotico/devitalizzato per ripristinare la funzionalità del fondo di lesione

Debridement Chirurgico

di 1° scelta in ferite estese, infette e per la rimozione di frammenti ossei

richiede esperienza della procedura e cautela in pazienti immunocompromessi e in terapia anticoagulante

Debridement Enzimatico

sinergico a quello chirurgico e autolitico

la COLLAGENASI è il prodotto che meglio concentra efficacia, tollerabilità, facilità di somministrazione e azione selettiva sul tessuto non vitale con risparmio di quello sano

meno rapido di quello chirurgico

Debridement Autolitico

metodo "naturale"

le medicazioni che creano un ambiente umido (idrogel: °INTRASITE GEL e INTRASITE CONFORMABLE, idrocolloidi: °REPLICARE ULTRA) facilitano l'azione dei fagociti, la detersione spontanea e la formazione di tessuto di granulazione

va monitorato attentamente per il rischio di infezione

Debridement Meccanico

adatto a ferite necrotiche in fase infiammatoria, specie se usato in associazione ad altri metodi

non adatto a ferite in fase di granulazione con cellule endoteliali ed epiteliali fragili

Tabella 2. Selezione del metodo di debridement
(mod. da Sibbald et al. 2000)

	Autolitico	Chirurgico	Enzimatico	Meccanico
Rapidità	+	++++	+++	++
Selettività tissutale	++	+++	++++	+
Ferita dolente	++++	+	+++	++
Presenza di essudato	++	++++	+	+++
Presenza di infezione	+	++++	++	+++
Costo	++++	+	+++	++

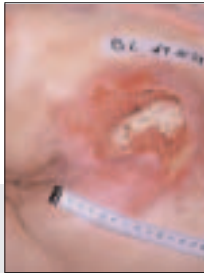
+ = metodo meno adeguato;

++++ = metodo più adeguato

Effetto dell'intervento

ripristinata funzionalità delle proteine della matrice extracellulare

fondo della lesione deterso e vitale



Stessa lesione sacrale di pag. 10 dopo trattamento (p.g.c. B. Paggi)

La lesione presenta un letto marcatamente granuleggiante.



Stessa lesione del dorso del piede di pag. 10 dopo trattamento (p.g.c. B. Paggi)

Si noti il fondo deterso dopo sbrigliamento e detersione autolitica.



Stessa lesione vascolare di pag. 11 dopo trattamento (p.g.c. B. Paggi)

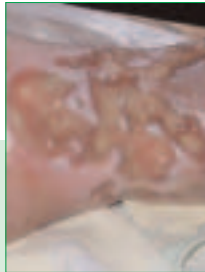
Lesione con fondo deterso, presenza di edema del piede da posizione.

Infezione

Cosa si osserva

segni locali: cambiamento di colore del letto della ferita, eritema (>1-2 cm), edema perilesionale e dei tessuti molli, calore cutaneo, peggioramento del dolore, essudato sieroso o purulento, biofilm, cattivo odore, tessuto di granulazione friabile rosso brillante, fistole, crepitazione

segni sistemici: febbre, tachicardia, ecc.



Lesione infetta in paziente deambulante, ma con insufficienza venosa cronica non correttamente gestita (p.g.c. B. Paggi)

Si evidenzia marcata essudazione, macerazione della cute e notevole edema; la presenza di segni clinici di infezione si associa a importante dolore e rialzo termico cutaneo.

Come intervenire

Trattamento di eventuali cause concomitanti che compromettono le difese locali e/o generali dell'ospite (rivascolarizzazione, compenso glicemico, correzione malnutrizione, alcolismo, ecc.)

esame colturale quantitativo o semiquantitativo per l'individuazione della carica batterica

preparazione del letto della ferita infetta: detersione, debridement, antisepsi

Detersione della ferita

consente la rimozione con metodi fisici di microrganismi, detriti cellulari o materiale estraneo

usare una pressione di irrigazione tra 0,5 e 1 atmosfera (una pressione eccessiva danneggia i tessuti)

Debridement (vedi punto T)

migliora i meccanismi di difesa locali dell'ospite e riduce l'infezione attiva

in presenza di materiale estraneo è sufficiente un minor numero di batteri per sviluppare un'infezione

Antisepsi (antisettici topici)

composti a base di argento (argento nanocristallino: °ACTICOAT e ACTICOAT 7)

composti a base di iodio (cadexomero iodico)

preparati a base di cloro (clorexidina: °BACTIGRAS)

acido acetico, perossido d'idrogeno, ipocloriti

gli antisettici moderni a rilascio controllato di argento (argento nanocristallino) o di iodio (cadexomero iodico) hanno effetto antimicrobico a largo spettro e un buon profilo di tollerabilità locale e generale

eventuali fenomeni di citotossicità sono legati al tipo di antisettico, ai dosaggi e al tempo di utilizzo

Antisepsi (antibiotici topici)

uso controverso nella pratica quotidiana

Antisepsi (antibiotici sistemici)

adatti in presenza di infezione grave o potenzialmente letale e in presenza di segni sistemici

non utilizzare per periodi prolungati (possibile sviluppo di resistenze)

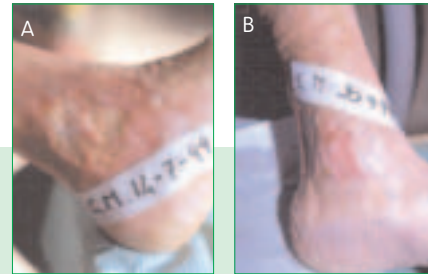
Tabella 3. Fattori di rischio per l'infezione nelle ferite croniche
(Schultz et al. 2003)

Lesione con superficie vasta
Aumentata profondità della ferita
Grado di cronicità
Localizzazione anatomica
Presenza di corpi estranei
Tessuto necrotico
Causa dell'insulto lesivo (es. morsi, lesioni perforanti)
Grado di contaminazione della lesione dopo l'insulto lesivo
Ridotta perfusione tissutale

Effetto dell'intervento

riduzione della carica batterica

controllo dell'infezione e dell'infiammazione



Lesione di origine venosa in regione perimalleolare di paziente ipomobile seduta (p.g.c. B. Paggi)

La lesione (A) si mostra essudante, con depositi di fibrina e scarsamente responsiva al trattamento (schiuma di poliuretano in abbinamento a benda coesiva). La stessa lesione (B) appare riepitelizzante e piana dopo controllo dell'essudato, rimozione del tessuto fibrinoso e applicazione di medicazione detergente prima e medicazione di contatto non aderente (WCL) poi, seguita da bendaggio multistrato.

Macerazione

Cosa si osserva

eccesso di essudato con eventuale macerazione dei margini o secchezza della lesione che rallenta la migrazione delle cellule epiteliali



Escara dura (p.g.c. M. Marazzi)

Lesione che presenta un letto particolarmente secco.



Lesione marcatamente essudante in paziente ipomobile con insufficienza venosa cronica (p.g.c. B. Paggi)

Si osservano bordi introflessi, con depositi importanti di essudato. La cute perilesionale appare macerata e fortemente reattiva.

Come intervenire

medicazioni avanzate
 bendaggio compressivo
 presidio a pressione subatmosferica negativa
 monitoraggio frequente

Medicazioni avanzate

mantengono il giusto grado di umidità a livello dell'ulcera, assorbendo l'eccesso di essudato e tenendo asciutta la cute circostante; proteggono dai traumi e dalla contaminazione esterna; favoriscono l'isolamento termico e gli scambi gassosi

la selezione della medicazione più adatta deve prendere in considerazione il tipo di lesione, lo stadio del processo di guarigione e le condizioni globali del paziente (approccio olistico)

Schiume di poliuretano (famiglia °ALLEVYN)

medicazioni permeabili ai gas, ma idrorepellenti a barriera batterica, dotate di elevato potere idrofilo, adatte a ferite a media/elevata essudazione e con importante carica necrotica; non aderiscono al tessuto neoformato

lasciare in sede fino a 7 giorni e, nel caso di medicazioni adesive, monitorare la lesione per evitare eventuali rari casi di sensibilizzazione

Alginati di calcio (°ALGISITE M)

indicati per lesioni iperseccanti e infette; favoriscono l'emostasi in ulcere emorragiche e impediscono all'essudato di spandersi oltre i bordi della ferita evitando il rischio di macerazione

non superare un tempo medio di permanenza di 3 giorni; non adatti a ulcere eccessivamente asciutte e per pazienti con accertata allergia verso gli alginati

Idrocolloidi (REPLICARE ULTRA)

medicazioni indicate per lesioni con essudato scarso o moderato, fungono da barriera antibatterica, facilitano la formazione di tessuto di granulazione e la detersione autolitica; sono traspiranti e totalmente non aderenti alla lesione

non usare su ferite infette, su ustioni profonde e su pazienti con allergia accertata agli idrocolloidi; il tipo "sottile" va utilizzato su lesioni superficiali poco essudanti; il cambiamento di colore da opaco a bianco e traslucido indica la necessità di sostituire la medicazione; comunque non superare mai i 7 giorni di permanenza sulla lesione

Idrogel (INTRASITE GEL e INTRASITE CONFORMABLE)

specifici per ulcere necrotiche e/o fibrinose, hanno azione idratante sul tessuto necrotico secco favorendo la detersione autolitica e la formazione di tessuto di granulazione

hanno deboli proprietà antibatteriche: sostituire la medicazione ogni 24/72 ore in relazione alle condizioni della ferita e alla quantità di essudato presente

Film di poliuretano (°OPSITE FLEXIGRID, OPSITE FLEXIFIX, OPSITE SPRAY)

film adesivi e non, semipermeabili, indicati per il trattamento di lesioni in fase di riepitizzazione; permeabili ai gas e impermeabili all'acqua e ai batteri

Tabella 4. Scelta del prodotto più adatto per la gestione dell'esudato in base all'obiettività clinica (mod. da Sibbald et al. 2000)

Medicazione	Aspetto del letto della ferita				Aspetto del tessuto di granulazione		
	Nero (necrotico)	Giallo (asciutto)	Slough (umido)	Rosso (infetto)	Rosso (umido)	Rosso (sanguinante)	Rosaceo/rosso porpora (granulazione/riepitelizzazione fisiologica)
Schiume			++	++	+++		
Garze saline			+++	+++	++		
Alginati di calcio			+	+++	+++	+++	
Idrocolloidi	+	++	++		++		++
Idrogeli	++	+++		+		+	+++
Film adesivi							+++
Film non adesivi			++				
Enzimi	+++	+++					++

Oltre alle precedenti medicazioni sono disponibili:

Gel di poliuretano (CUTINOVA HYDRO)

dotati di elevato potere idrofilo e idroselettività; indicati nelle lesioni a media/elevata essudazione; rimangono integri alla rimozione

non utilizzabili se c'è esposizione di muscoli, tendini e ossa per il rischio di indurre eccessiva disidratazione; rimuovere al massimo dopo 7 giorni

Bendaggio compressivo

(non medicati, elastocompressivi: °PROGUIDE e °PROFORE; medicati: °VISCOPASTE PB7 e °ICHTHOPASTE)

un'elastocompressione multistrato sostenuta e graduata riduce l'edema e l'essudato nelle ulcere venose dell'arto inferiore; i bendaggi medicati all'ossido di zinco e ittiolo decongestionano e proteggono la pelle

deve essere eseguito da personale adeguatamente addestrato e si deve assicurare una pressione sufficiente, ma non eccessiva

Presidio a pressione subatmosferica negativa

riduce l'edema e la carica batterica, favorisce la formazione di tessuto di granulazione e la neoangiogenesi; indicato in lesioni ampiamente traumatiche e in ulcere sacrali di notevoli dimensioni

è costoso e il dolore o l'intolleranza psicologica del paziente possono costringere a interromperlo anzitempo

Monitoraggio frequente

un eritema modesto con margini ben demarcati indica una dermatite allergica da contatto provocata dall'applicazione di medicazioni o di trattamenti topici

la macerazione può essere segno di infezione o di prolungata esposizione all'essudato della ferita (medicazione inappropriata o non cambiata abbastanza frequentemente)

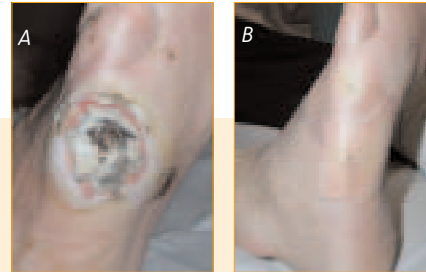
Effetto dell'intervento

controllo dell'eccesso di essudato con prevenzione della macerazione

controllo della secchezza della lesione

riduzione dell'edema

ripristinata migrazione delle cellule epiteliali



Ulcera del piede in paziente diabetico (p.g.c. M. Marazzi)

In (A) la cute perilesionale appare notevolmente macerata. In (B) la stessa lesione completamente riepitelizzata dopo controllo dell'essudato e rimozione del tessuto necrotico mediante applicazioni di cadexomero iodico polvere per circa 70 giorni.

Epidermide

Cosa si osserva

mancata progressione dei margini in assenza di necrosi, infezione ed essudato; margini epiteliali ipertrofici o sottominati; tessuto di granulazione alterato

persistenza del dolore associato alla ferita



Ulcera dell'arto inferiore in paziente con artrite reumatoide (p.g.c. B. Paggi)

I margini si presentano scarsamente reattivi al pari del fondo di ferita.

Come intervenire

rivalutazione del paziente
rivalutazione della ferita
revisione della terapia
trattamenti innovativi

Rivalutazione del paziente

Indagare eventuali condizioni concomitanti che possono ostacolare la guarigione:

- vasculopatia
- edema
- diabete mellito
- malnutrizione
- alcolismo
- malattie autoimmuni
- epatopatie
- pregressa chirurgia o radioterapia
- neutropenie congenite
- farmaci steroidei, immunosoppressori o antinfiammatori non steroidei

Rivalutazione della ferita

I principi TIME devono essere utilizzati come una checklist per controllare di aver effettuato tutti gli interventi appropriati:

si è proceduto al debridement di tutto il tessuto necrotico?

il letto della ferita è ben vascolarizzato?

l'infezione è tenuta sotto controllo?

l'infiammazione è sotto controllo?

è stato corretto lo squilibrio dei fluidi?

quali medicazioni sono state applicate?

Revisione della terapia

correzione delle cause precedentemente non individuate

debridement (vedi punto T)

controllo dell'infezione (vedi punto I)

gestione dell'essudato (vedi punto M)

Trattamenti innovativi

Se con l'approccio sistematico precedentemente illustrato si ottiene un letto della ferita ben preparato, ma che comunque non riesce a guarire, sono necessarie terapie innovative che inneschino il processo di guarigione:

- innesti cutanei autologhi
- trapianti di cellule/cheratinociti in coltura
- prodotti di bioingegneria
- tessuto allogenico
- cute artificiale
- cellule staminali o derivate dal midollo osseo
- fattori di crescita (bFGF, TGF- β , EGF, PDGF)

le tecniche innovative risultano efficaci solo se applicate su un letto di ferita ben preparato

Effetto dell'intervento

rimozione delle cellule senescenti

**margini epiteliali in attiva proliferazione
(migrazione dei cheratinociti)**

riepitelizzazione



*Lesione granuleggiante
(p.g.c. M. Marazzi)*

Si apprezzano un fondo epitelizzante e margini piani in attiva proliferazione, oltre che aree di importante granulazione.

Nota bene

In assenza di un approccio globale al paziente che preveda, oltre al trattamento locale della ferita, la correzione delle patologie di base che si oppongono alla sua normale guarigione, anche la corretta applicazione della WBP potrebbe non portare i risultati sperati.