

Uso tópico de sevoflurano en heridas complejas de miembro inferior

Topical use of sevoflurane in complex lower limb wounds

Dr. Héctor Tito Leoni¹, Dr. Joan Enric Torra i Bou², Dr. Francisco Olivero Vila³, Dr. Juan Martín Narvaitz Sarzur⁴

RESUMEN

El dolor crónico asociado a heridas de larga evolución en miembros inferiores constituye una situación de conflicto con características angustiantes que compromete seriamente la calidad de vida e interfiere en el proceso de reparación tisular, estableciendo un cuadro propio en el cual la herida se transforma en un componente más de esta compleja condición y no el motivo en sí de la consulta.

Dadas las limitaciones y efectos negativos de las terapias usuales para el alivio del dolor crónico en heridas, se establece una apertura a nuevas propuestas adyuvantes. Motivo de ello es el propósito del presente trabajo, a través del uso de sevoflurano tópico para evaluar el incremento de la analgesia en una población con úlceras en miembro inferior de diverso origen etiológico.

REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA PLÁSTICA 2024;30(1):41-47. [HTTPS://DOI.ORG/10.32825/RACP/202401/0041-0047](https://doi.org/10.32825/RACP/202401/0041-0047)

INTRODUCCIÓN

En vías de una mejora en la asistencia a pacientes con heridas crónicas es que ampliamos el límite de la práctica del tratamiento del dolor y de los coadyuvantes utilizados.

El dolor crónico, complejo síntoma que constituye una situación angustiante asociada a heridas de larga evolución, se presenta como el determinante principal de las limitaciones, estableciendo un cuadro propio en el cual la herida pasa a ser un integrante más y no el motivo en sí de la consulta.

Es frecuente asistir a pacientes con escasa a moderada respuesta a la medicación habitual para el dolor^{1,2}, signos de depresión, angustia, falta de adherencia a las in-

dicaciones médicas, desconfianza, insomnio, ideación catastrófica, ansiedad anticipatoria, conductas de automedicación y pérdida de interés y falta de disfrute en las relaciones con otras personas e interacción social (anhedonia)³⁻⁵.

Por ello determinamos que el dolor no podría solamente ser abarcado por un tratamiento establecido y justificado⁴ sino que el concepto de asistencia holística debería cobrar significado en la práctica.

En la búsqueda de métodos coadyuvantes para el tratamiento del dolor crónico, iniciamos nuestro camino con una modificación de la técnica de infiltración perineural PIT descrita por el Dr. John Lyftogt para dolor osteomioarticular y aplicada como variantes sobre el dolor crónico de origen en heridas⁹⁻¹¹, con buen grado de respuesta.

Dentro de la literatura han sido reportados diferentes estudios sobre el uso del sevoflurano en forma tópica para alivio del dolor crónico de heridas. En estos estudios, el sevoflurano logró un alivio del dolor rápido, de carácter intenso y duradero; sin embargo, el mecanismo de acción no ha sido dilucidado por completo, por lo que consideramos un procedimiento novedoso que comienza a cobrar relevancia pero que necesita de estudios más desarrollados. Debido a ellos vislumbramos una posible sugerencia y refuerzo a nuestra conducta en la utilización del sevoflurano¹²⁻¹⁴, anestésico halogenado de uso inhalatorio, en forma tópica sobre las heridas y decidimos realizar un protocolo para establecer su efectividad y practicidad en los pacientes con dolor crónico originado por úlceras de miembros inferiores¹⁵⁻¹⁷, así como su utilización como analgésico para la eliminación quirúrgica de tejidos desvitalizados¹⁸.

1. Cirujano Plástico Universitario Recertificado, Médico del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica de Buenos Aires, Jefe de la Clínica de Heridas IREP, Profesor Universitario Director de Capítulo de Cicatrización de Heridas de la Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER)
2. Ph D, MScN, RN-DE, Profesor Asociado Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia, Universitat de Lleida (Catalunya, España), Miembro Comité Director del GNEAUPP, Trustee del European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP), Consultant Advisor, Lindsay Leg Club Foundation
3. Cirujano Plástico Universitario, Jefe del Servicio de Cirugía Plástica del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica de Buenos Aires, Director de la Carrera de Cirugía Plástica de la Universidad del Salvador, Buenos Aires.
4. Médico Cirujano Plástico Hospital Municipal Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires (exrotante del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica)

✉ Correspondencia: revista@sacper.org.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 15/07/2023 | Aceptado: 20/12/2023



Figura 1.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Se planteó como objetivo primario evaluar el efecto analgésico del sevoflurano administrado en forma tópica en pacientes con heridas complejas de miembros inferiores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo prospectivo, experimental, en el que se incluyeron 39 pacientes con diagnóstico de heridas complejas en miembro inferior que fueron sometidos a tratamiento con sevoflurano tópico en la Clínica de Heridas del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica de la ciudad de Buenos Aires, en el periodo comprendido entre diciembre de 2018 y noviembre de 2019. Se evaluaron edad y sexo de los pacientes, características de las heridas, agente etiológico de la herida y comorbilidades asociadas, así como el dolor mediante la Escala Visual Analógica (EVA), la capacidad funcional con la escala de Barthel, la presencia y modificación de los trastornos del sueño asociados y el consumo de opioides durante y posterior al tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ser mayor de 18 años.
- Padecer una herida en miembros inferiores de difícil resolución.
- EVA > 4 basal.
- Necesidad de desbridamiento.
- Haber firmado el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Alergia / intolerancia al sevoflurano conocida.

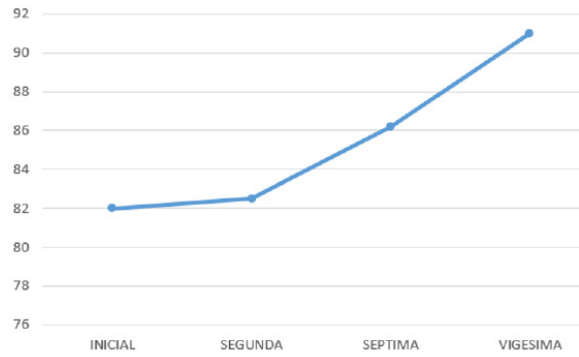


Figura 2.

- Incapacidad de expresar el dolor mediante la escala analógica visual.
- Patologías asociadas que produzcan otro tipo de dolor y pacientes con mal estado general o patologías terminales.
- Dolor Isquémico refractario en pacientes no revascularizados.

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Se realizó la aplicación del tratamiento analgésico tópico x rocío en las heridas con sevoflurano (sevoflurano 100% estabilizado en agua a no menos de 0,03% y no más del 0,10% p/p, Abbvie S.r.l., Campoverde di Aprilia [LT] Italia)^{25,26} cada 48 horas.

El mismo se aplicó sobre la superficie injuriada con un rociador conectado a un envase plástico estéril de 250 ml de color opaco (producto fotosensible) a razón de 0,3 ml por cm² desde una distancia de 5 cm. Previo a la aplicación se realizó antisepsia de la zona con solución jabonosa de clorhexidina, lavado con solución fisiológica y secado preciso por presión con gasas estériles y la protección de bordes de la misma con gasas estériles y posterior a la misma se recubrió la zona aplicada con gasas estériles embebidas en solución fisiológica. Se deciden esta dosificación y forma de administración para facilitar su disponibilidad y operatividad, cabe consignar que en publicaciones se describe el método de administración a través de irrigación sobre las heridas²⁵⁻²⁷ pero de la manera elegida se facilita el proceder, además permite modificar la dosis, reduciéndola, logrando resultados satisfactorios.

Se evaluó tanto el dolor basal como el dolor posterior a los 30 segundos de aplicación e intra- y poscuración mediante la escala visual analógica¹⁹⁻²¹. Se documentaron la capacidad funcional de los pacientes en forma basal y luego de la vigésima aplicación (40 días) mediante la escala de Barthel²² y las intervenciones realizadas sobre la herida luego de la aplicación del mismo (desbridamiento sí-no).

Se documentaron todas las reacciones indeseadas catalogándolas dentro de la categoría efectos adversos.



Figura 3.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Rehabilitación Psicofísica de Buenos Aires. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado luego de haber sido correctamente enterados acerca del tratamiento propuesto.

La utilización de este fármaco con estos fines fue catalogada como fuera de prospecto o de indicación (*off-label*)^{23,24,37}.

Esa expresión hace referencia a que un medicamento se utiliza para una indicación, grupo de edad, en una dosis o vía distinta de las especificadas en el contexto de registro/autorización de comercialización y que figuran en su etiquetado oficial. Esta modalidad es una parte importante de la práctica médica convencional y legítima en todo el mundo, y representa aproximadamente el 21% del consumo total de fármacos pudiendo explicarse porque los medicamentos efectivos y aprobados son escasos o no están disponibles. Este proceder puede variar entre el tratamiento de vanguardia, la práctica estándar, el uso innovador y un “último recurso”, planteándose preguntas importantes sobre la eficacia y la seguridad; Por lo tanto, los beneficios deben equilibrarse cuidadosamente con los riesgos²⁴.

A pesar de la gran cantidad de productos aprobados, algunos pacientes con cuidado de heridas tienen necesidades de atención médica que los medicamentos de prescripción disponibles no cumplen en algunos casos de manera satisfactoria, por lo cual el profesional puede valerse de este recurso de acuerdo a su habilidad y juicio^{25,35}.

La FDA nunca ha tenido la intromisión en la práctica médica con respecto a la autoridad fuera de etiqueta para regular la práctica de la medicina³⁷.

Finalmente, una revisión de los medicamentos de Medicare Benefit para indicaciones no etiquetadas (*The Federal Food, Drug, Policy Manual, chapter 15, section 50.4.2*) no limita la práctica de la prescripción fuera de etiqueta³⁸. Para desarrollar esto, se emitió una declaración de política en el Boletín de Medicamentos

de la FDA de diciembre de 1982 específica para el uso de medicamentos aprobados para indicaciones fuera de prospecto (*off-label*): “La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C), sin embargo, no limita la forma en que un médico puede usar un medicamento aprobado”³⁸.

En nuestro país, la Asociación Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT) del Ministerio de Salud, en lo referido a Indicaciones Fuera de Prospecto informa que solo puede expedirse sobre la aprobación del uso del medicamento para las indicaciones médicas solicitadas, pero aclara que no significa que la indicación de un medicamento para otras situaciones clínicas esté prohibida, sino que en el proceso de registro no fue solicitada la verificación de la calidad, eficacia y seguridad del producto para esa finalidad, siendo de exclusiva responsabilidad del profesional tratante que las realiza en pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existen estándares de tratamiento o sean de difícil resolución³⁹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables medidas en escalas nominal y ordinal se resumieron en frecuencias y porcentajes; las variables numéricas en medias y rangos (muestra pequeña con distribución no gaussiana).

Para la contrastación de hipótesis en grupos independientes se emplearon las pruebas chi cuadrado de Pearson y U de Mann-Whitney; para medidas repetidas, la prueba de rangos con signos de Wilcoxon y de Friedman.

Se empleó el programa SPSS versión 25 (IBM Inc).

RESULTADOS

Se evaluó un total de 35 pacientes de origen caucásico, con un total de 58 heridas, la mediana de edad fue de 65 años (rango 38-91), 37,1% sexo femenino y 62,9% sexo masculino. Dentro de las causas etiológicas de las heridas complejas se encontraron 12 de causa vascular, 11 secundarias a artritis reumatoidea, 8 de causa diabética, 2 lupus, 1 esclerodermia, 4 traumas y 1 secuela quirúrgica.

Se realizó un total de 20 aplicaciones por paciente.

El EVA inicial tuvo una media de 7,4 (rango 4,5-10) con una reducción a 2,74 luego de la primera aplicación (rango 0,5-9); a 2,2 luego de la segunda, a 1,5 luego de la séptima y a 0,8 luego de la vigésima aplicación. Se realizaron 19 *toilettes* en consultorio utilizando sevoflurano (se suspendió en un paciente por manifestar dolor). No se registraron eventos adversos con su utilización tópica.

Cuatro pacientes redujeron la utilización de opioides, 2 suspendieron la medicación opioide y 2 pacientes la

incrementaron; no se describió dependencia por el uso tópico de sevoflurano.

La media de la escala de Barthel de inicio fue de 90,57 (dependencia leve) y culminó en 94 (dependencia leve) luego de la vigésima aplicación.

La media de reducción del tamaño de la herida fue de un 45% luego de completadas las 20 aplicaciones.

DISCUSIÓN

El dolor asociado a heridas crónicas es un factor que determina un deterioro significativo de la calidad de vida de aquellas personas que lo sufren^{15,16}.

En este contexto, el dolor crónico sobrepasa el límite del mero síntoma para convertirse en una entidad en sí mismo y a su vez, también, se constituye como el punto de partida para la aparición de un sinfín de condiciones patológicas tanto psíquicas como físicas que en algunos casos pueden llevar la muerte del paciente. He aquí que el control del dolor se transforma en el factor más determinante para la resolución del agente que lo causa.

La utilización de adyuvantes para el alivio del dolor no reemplaza la medicación específica analgésica, sino que actúan potenciando ese efecto y reducen la presencia de las manifestaciones adversas asociadas, dada la reducción del consumo de medicamentos analgésicos como es el caso de los opioides. La instalación de estos procedimientos adyuvantes obedece a reconocidas falencias de la respuesta a la terapia habitual analgésica a largo plazo en un considerable número de pacientes^{10,25}.

El sevoflurano es un derivado fluorado del metil isopropil éter. Se trata de un líquido no inflamable y volátil^{25,28}. Es un anestésico general que provoca un sueño profundo e indoloro administrado en forma de vapor para inhalación (de hecho, su indicación terapéutica²⁸) y su principal uso actualmente es por vía inhalatoria para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en cirugía. Administrado de esta manera, el principio activo es eliminado en un 95% por vía alveolar. El 5% restante se transforma en flúor inorgánico y hexafluoroisopropanolol (FHIP), que son eliminados rápidamente por vía renal^{30,36}, sin efecto nefrotóxico remarcable.

La eficacia del uso tópico de sevoflurano en el alivio de las manifestaciones algicas de diferentes heridas crónicas en miembros inferiores está evidenciada en la disminución del dolor de las mismas, en diferentes publicaciones con administración por irrigación en forma repetida, reduciendo significativamente la valoración de la percepción de las manifestaciones algicas a través de la EVA en forma casi inmediata y prolongada³⁴, así como en la capacidad funcional del paciente (índice de Barthel), y sobre diferentes aspectos de la calidad de vida, así como permitir realizar determinadas curaciones, limpieza y procedimientos cruentos, que suma-

dos favorecen la continuidad del cuidado de las heridas y de cicatrización.

El éter y sus derivados se vienen utilizando en medicina desde hace más de 170 años. Pese a ello, su mecanismo de acción todavía no se conoce completamente. El uso del éter por vía tópica sobre heridas y en cirugía tampoco es nuevo. Históricamente se le han atribuido efectos biocidas^{31,32} y cicatrizantes³². Existen casos referenciados de principios del siglo XX donde se detalla tanto su empleo tópico en heridas infectadas, como a través de irrigación intraperitoneal en el caso de infección de la cavidad peritoneal. Otros estudios de la misma época detallan el efecto del éter sobre determinadas bacterias (*in vitro*) y sobre los tejidos, en este último caso inyectándolo en diferentes localizaciones en animales de experimentación. Asimismo, se referencian series de casos datadas también a principios del siglo XX, donde se afirma que existe una curación más rápida de ciertas heridas, algunas de ellas infectadas, tratadas con irrigaciones de éter al 2%.

El efecto biocida se deriva del efecto del éter sobre las membranas microbianas. Su indicación como biocida tópico cayó en desuso a partir del descubrimiento de la terapia antibiótica sistémica que, como sabemos, supuso un cambio radical en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y en el de heridas infectadas en particular. Y es precisamente por las crecientes resistencias bacterianas, derivadas del uso intensivo y muchas veces inadecuado de los antibióticos, que en los últimos años ha adquirido relevancia la investigación sobre sustancias antimicrobianas. En ese sentido el Dr. Manuel Gerónimo Pardo, farmacólogo y anestesiólogo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España), llevado por su interés en la búsqueda de nuevas moléculas para el tratamiento de infecciones, reintroduce el uso del sevoflurano tópico hallando, al margen del efecto biocida esperable, un efecto cicatrizante y analgésico^{31,33}.

El sevoflurano ha sido utilizado en forma inhalatoria durante décadas en el ámbito de la anestesia. Tanto su eficacia clínica como su perfil de seguridad han sido probados a través de múltiples estudios^{34,35}; sin embargo, los objetivos farmacológicos precisos del sevoflurano siguen sin identificarse. Por vía inhalatoria, se sabe que el sevoflurano actúa sobre elementos clave en la transmisión espinal de señales nociceptivas y no nociceptivas, al potenciar la función del receptor GABA-A, modular positivamente algunas conductancias de potasio (K⁺) y deprimir las respuestas mediadas por los receptores NMDA y AMPA. Además, induce la relajación muscular y reduce la sensibilidad al dolor al disminuir la extensión del acoplamiento célula-célula mediado por uniones comunicantes y al alterar la actividad de los canales que subyacen al potencial de acción³⁰.

Por vía subcutánea, el sevoflurano produce una analgesia cutánea dependiente de la concentración, similar a

la de los anestésicos locales. Esto es porque los anestésicos inhalados tienen además actividades de bloqueo de los canales de sodio (Na^+), no solo en el sistema nervioso central sino también en el sistema nervioso periférico. En consecuencia, es posible que los anestésicos inhalados ejerzan su efecto analgésico cutáneo a través de actividades similares de bloqueo de los canales de Na^+ en el sistema nervioso cutáneo.

Hasta el momento no se han descrito reacciones adversas destacables en lo que respecta al uso tópico de sevoflurano. Entre las más usuales encontramos prurito, eritema y/o sensación distérmica de la zona tratada^{21,22}, que no han impedido el desarrollo de los tratamientos. Al igual que con su uso por vía inhalatoria, se desconoce el mecanismo de acción en la aplicación tópica sobre las heridas. Probablemente actúe directamente sobre las terminaciones nerviosas libres y también a nivel de receptores sensoriales situados en planos más profundos.

Se postula que, a través del efecto inhibitorio directo sobre el músculo liso vascular, disminuye el flujo vascular⁴⁰. También se ha demostrado que suprime los canales Na^+ y activa las subunidades de los canales de K^+ dependientes de voltaje en células centrales y periféricas^{41,42}.

Publicaciones refieren que el efecto antibacteriano juega un rol fundamental para el efecto analgésico, ya que dolor puede ser causado por factores de crecimiento bacterianos que interactúan con los receptores de membrana, lo que favorece la afluencia de iones de calcio (Ca^{++}), activando las fibras nociceptivas⁴².

La acción bactericida a través de la alteración de las membranas celulares, asociada a la inhibición de los canales de Ca^{++} , disminuiría la excitabilidad neuronal y la activación de los nociceptores bacterianos, generando el efecto analgésico^{15,44}.

En recientes publicaciones se ha demostrado que la aplicación local de sevoflurano logra el efecto analgésico apto para realizar la limpieza y/o desbridamiento quirúrgico de las heridas crónicas en miembros inferiores, sin requerir de otro método anestésico, produciendo un apreciable alivio del dolor en la mayoría de los pacientes más allá de las 12 horas posteriores al procedimiento quirúrgico

El sevoflurano es muy poco soluble en sangre³⁶ y tejidos por lo que su absorción por vía tópica es mínima.

Los efectos secundarios descritos, utilizado por vía inhalatoria son: escalofríos, fiebre, cefalea, hipotermia, ausencia de efecto farmacológico, arritmias, bradicardia, hipotensión, isquemia miocárdica, náuseas, vómitos, agitación, vértigo, somnolencia, sialorrea, tos.

Las contraindicaciones para su uso inhalatorio son:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Pacientes con susceptibilidad genética de hipertermia maligna (conocida o sospechada).
- Pacientes con sensibilidad a sevoflurano o a otros anestésicos halogenados (conocida o sospechada).

- Pacientes en los que está contraindicada la anestesia general.

En este estudio observamos que con nuestro protocolo de aplicación se logra un efecto analgésico rápido, eficiente y duradero capaz de reducir el EVA en un aproximado de 5 puntos luego de la primera aplicación y a niveles nulos luego de la vigésima aplicación. Al igual que diversas publicaciones, evidenciamos que la duración del efecto analgésico del sevoflurano tópico es de entre 8 y 18 horas después de aplicar la dosis registrada. No ha sido estudiado en detalle la relación entre la dosis y el efecto analgésico, sin embargo, la administración subcutánea de anestésicos inhalatorios similares, incluidos halotano e isoflurano, han mostrado efectos analgésicos dependientes de la concentración. Teniendo en cuenta la estructura molecular y los efectos anestésicos similares entre sevoflurano y otros agentes volátiles, también se espera que el sevoflurano induzca la analgesia de forma dependiente de la dosis.

Se realizaron un total de 19 *toilettes* para la remoción de tejido necrótico y esfacelo (en muchos casos que se interponía totalmente al lecho de la herida) en heridas de diferentes dimensiones en miembro inferior, en forma ambulatoria en consultorio, utilizando solo sevoflurano como agente analgésico. Los anestésicos volátiles tópicos, como el sevoflurano, han demostrado un mayor grado de reducción del dolor en comparación con agentes analgésicos tradicionales como la lidocaína, la prilocaína o analgésicos orales (AINE, paracetamol, metamizol, tramadol y opioides). De esta manera, su implementación para la realización de *toilettes* en consultorio podría contribuir significativamente a evitar que pacientes con múltiples comorbilidades tengan que pasar por quirófano con todo lo que esto implica, pudiendo ser una herramienta a considerar al descomplejizar ciertos procedimientos.

A su vez está demostrado que el adecuado manejo del dolor percibido durante el procedimiento de desbridamiento redundaba en un mejor manejo del dolor a largo plazo y una reducción en el consumo de AINE³⁶. Si bien es conocido que comparado con opioides en dosis estándar el sevoflurano logra una mayor reducción del dolor²⁶, no observamos en nuestro estudio una reducción significativa en el consumo de opioides por parte de los pacientes; de todas maneras, sí identificamos que la utilización del mismo como adyuvante, y no como única terapéutica, redundó en una mejoría en el manejo del dolor sin generar tolerancia al fármaco.

En cuanto al grado de funcionalidad de los pacientes, medido en la escala de Barthel, mejoraron los parámetros en muchos de los pacientes, aunque esta mejoría no fue estadística ni clínicamente significativa, ya que se mantuvieron dentro del rango de dependencia leve, tanto al inicio como al final del estudio. En otras publicaciones se muestran parámetros de mejoría estadísticamente significativa en el grado de funcionalidad

de los pacientes involucrados luego de la utilización de sevoflurano tópico²⁴. A este respecto, el hecho de ser más funcionales influye positivamente sobre la resolución del cuadro de base al brindarles la oportunidad de completar acciones tales como el autocuidado.

En cuanto al porcentaje de cierre de las heridas, en nuestro estudio pudimos observar un promedio de reducción de un 45% de la herida luego de la vigésima aplicación; este número guarda relación con la literatura disponible acerca del tema y da indicios del efecto positivo de la terapéutica no solo sobre el control del síntoma sino también sobre el control del agente etiológico.

No se observaron efectos adversos considerables más allá de eritema en la zona de aplicación en 4 pacientes y el tratamiento tuvo una buena adherencia con solo cuatro deserciones (tasa de deserción 10,25%).

LIMITACIONES

Si bien se observaron datos positivos y que abarcan una amplia gama de efectos, el corte del presente trabajo no es suficiente para ser contundente, siendo necesaria la

generación de nuevos estudios para aportar elementos que jerarquicen la evidencia científica, con estudios más amplios y períodos mayores de tiempo.

CONCLUSIÓN

El alivio del dolor se constituye como un aspecto esencial del tratamiento en pacientes con heridas complejas de miembros inferiores. El uso fuera de prospecto de sevoflurano tópico en heridas crónicas demostró ser una opción accesible y efectiva para aliviar el dolor crónico y en consecuencia mejorar la calidad de vida y acelerar la curación de los pacientes que sufren este tipo de patologías.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Concepto y diseño del estudio: HTL, FOV. Análisis estadístico e interpretación de los datos: HTL, JETB, JMNS. Redacción del manuscrito: HTL, JETB. Revisión crítica del manuscrito: HTL, FOVJETB. Financiación/Apoyo: Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finnerup NB. *Nonnarcotic Methods of Pain Management*. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2440-2448. doi: 10.1056/NEJMra1807061. PMID: 31216399.
2. Suleydi Daniela López-Riascos, Christian Rivas-Ramírez, Orlando Carrillo-Torre. *Sevoflurano aplicado localmente: una alternativa analgésica y terapéutica en úlceras cutáneas crónicas de difícil manejo*. *Rev Mex Anestesiol*. vol.42 no.4 Ciudad de México oct./dic 2019 Epub 23-Ago-2021.
3. Begoña Martín Muñoz. *Calidad de vida de las personas con úlceras por presión. Estudio cualitativo fenomenológico*. *The life quality of people with pressure ulcers. Qualitative phenomenological study*. *Index Enferm* vol.27 no.4 Granada oct./dic.2018 Epub 20-Ene-2020
4. Size M, Soyannwo OA, Justins DM. *Pain management in developing countries*. *Anaesthesia*. 2007 Dec;62 Suppl 1:38-43. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05296.x. PMID: 17937712.
5. Umeh NI, Ajegba B, Buscetta AJ, Abdallah KE, Minniti CP, Bonham VL. *The psychosocial impact of leg ulcers in patients with sickle cell disease: I don't want them to know my little secret*. *PLoS One*. 2017;12(10). e0186270. doi: 10.1371/journal.pone.0186270. [PubMed: 29045487].
6. Wellborn J, Mower JT. *The lived experiences of persons with chronic venous insufficiency and lower extremity ulcers*. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014; 41:122-6. -43. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05296.x
7. Leatham PA, Rhind VW, Wright V, Branco JA, Anderson JA: *Studies with pain rating scales*. *Ann Rheum Dis* 1978;37:378-381. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] EVA.
8. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. *The Barthel ADL Index: a reliability study*. *Int Disabil Stud*. 1988;10(2):61-63. [PubMed] [Google Scholar] BARTHELT.
9. Lyftogt J. *Subcutaneous prolotherapy for achilles tendinopathy: The best solution?* *Aust Musculoskeletal Med*. 2007;12(2):107-9. [Google Scholar] [Ref list].
10. Leoni HT, Olivero Vila F, Amoroso A, Lupia AM, Botargues M. *Técnica de infiltración perineural en heridas complejas*. *Revista Argentina de Cirugía Plástica* 2020;26(1)9-16. <https://doi.org/10.32825/racp/202001/0009-0016>
11. Smith H, Brooks JR. *Capsaicin-based therapies for pain control*. *Prog Drug Res*. 2014;68:129-146.
12. Duch DS, Rehberg B, Vysotskaya TN. *Volatile anesthetics significantly suppress central and peripheral mammalian sodium channels*. *Toxicol Lett*. 1998;100(1):255-263.
13. Chu CC, Wu SZ, Su WL, Shieh JP, Kao CH, Ho ST, Wang JJ. *Subcutaneous injection of inhaled anesthetics produces cutaneous analgesia*. *Can J Anaesth*. 2008 May;55(5):290-4. doi: 10.1007/BF03017206. PMID: 18451117.
14. Aranke M, Pham CT, Yilmaz M, Wang JK, Orhurhu V, An D, et al. *Topical Sevoflurane: A Novel Treatment for Chronic Pain Caused by Venous Stasis Ulcers*. *Anesth Pain Med*. 2021 Feb 24;11(1):e112832.
15. A Imbernon-Moya, F J Ortiz-de Frutos, M Sanjuan-Alvarez, I Portero-Sanchez, R Merinero-Palomares, V Alcazar *Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study*. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 119, Issue 4, October 2017, Pages 846–847, <https://doi.org/10.1093/bja/aex269>
16. Selva-Sevilla C, Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Gerónimo-Pardo M. *Cost-effectiveness analysis of domiciliary topical sevoflurane for painful leg ulcers*. *PLoS One*. 2021 Sep 20;16(9):e0257494. doi: 10.1371/journal.pone.0257494. PMID: 34543330; PMCID: PMC8452083.
17. Martínez-Monsalve A, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. *Analgesic effectiveness of topical sevoflurane to perform sharp debridement of painful wounds*. *J Vasc Surg*. 2019 May; 69(5):1532-1537. doi: 10.1016/j.jvs.2018.08.175. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612826.
18. Aitken RC. *Measurement of feelings using visual analogue scales*. *Proc R Soc Med*. 1969;62:989-993. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
19. Van der Putten JJMF, Hobart JC, Freeman JA et al. *Measuring the change in disability after inpatient rehabilitation; comparison of the responsiveness of the Barthel Index and Functional Independence Measure*. *L Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1999; 66(4): 480-484.
20. Dámaso Fernández-Ginés F, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales-Molina JA. *Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas*. *Med Paliativa*. 2015;180:5.

21. Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Pain, Quality of Life, and Functional Capacity With Topical Sevoflurane Application for Chronic Venous Ulcers: A Retrospective Clinical Study. *EJVES Short Rep.* 2017 Sep 14;36:9-12. doi: 10.1016/j.ejvsr.2017.08.001. PMID: 29296683; PMCID: PMC5626915.
22. Robert G Smith. Off-label Use of Prescription Medication: A Literature Review. *Wounds.* 2010 Apr;22(4):78-86.
23. Rita-Marié Janse. Off-Label Use of Medication Legal and Forensic Medicine, 2013 ISBN : 978-3-642-32337-9.
24. Fernández-Ginés FD, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Topical sevoflurane: a galenic experience. *Farm Hosp.* 2021;45(5):277-81.
25. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MDC, Morales-Molina JA, Sierra-García F, Mateo-Carrasco H. Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report. *Eur J Hosp Pharm.* 2019 Jul;26(4):229-232.
26. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Navajas-Gómez de Aranda A, Morales-Molina JA, et al. Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *Int Wound J.* 2020 Feb;17(1):83-90. doi: 10.1111/iwj.13235. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31762163; PMCID: PMC7948686
27. F. Dámaso; Fernández-Ginés, Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers; M.Pharm., Pharmacy Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain
28. National Pressure Ulcer Advisory Panel. In: Haesler E, ed. *European Pressure Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance, Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline.* Perth, Australia: Cambridge Media; 2014
29. Matute E, Rivera-Arconada I, López-García JA. Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth.* 2004 Sep;93(3):422-7. doi: 10.1093/bja/ae217. Epub 2004 Jul 26. PMID: 15277303.3.
30. Imbernon-Moya A., Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R. Alcazar V. (2017), Topical sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multi-drug-resistant organisms. *Int Wound J*, 14: 1388-1390.
31. Geronimo-Pardo, M. Y Cortinas-Saenz, M.. Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas. *Rev. Soc. Esp. Dolor [online].* 2018, vol.25, n.2, pp.106-111.
32. Rueda-Martínez JL, Geronimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a postoperative surgical site superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and susceptible *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect.* 2014;15(6):843-6. doi: 10.1089/sur.2013.079. [PubMed: 25409329].
33. Brioni JD, Varughese S, Ahmed R, Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: From early research to emerging topics. *J Anesth.* 2017;31(5):764-78. doi: 10.1007/s00540-017-2375-6.
34. García Meana, Javier Federico. Utilización del sevoflurano de forma tópica en úlceras de la extremidad inferior: revisión sistematizada. *Gerokomos, Barcelona, v. 31, n. 2, p. 119-124, 2020.*
35. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 1995;82(6):1369-78. doi: 10.1097/0000542-199506000-00008. [PubMed: 7793651].
36. Beck JM, Azari ED. FDA, Off-Label Use, and Informed Consent: Debunking Myths and Misconceptions. *Food Drug Law J.* 1998;53:71-104.
37. Robert G Smith. Off-label Use of Prescription Medication: A Literature Review. *Wounds.* 2010 Apr;22(4):78-86.
38. Indicaciones Médicas Fuera de Prospecto, ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación 30 de marzo de 2016.
39. Izumi K, Akata T, Takahashi S. The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 1): role of endothelium. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1426-40. doi: 10.1097/0000542-200005000-00034. [PubMed: 10781290].
40. Duch DS, Rehberg B, Vysotskaya TN. Volatile anesthetics significantly suppress central and peripheral mammalian sodium channels. *Toxicol Lett.* 1998;100-101:255-63. doi: 10.1016/s0378-4274(98)00193-3. [PubMed: 10049151].
41. McDowell TS, Pancrazio JJ, Lynch C 3º. Los anestésicos volátiles reducen las corrientes de calcio activadas por bajo voltaje en una línea de células C tiroideas. *Anestesiología.* 1996 Noviembre;85(5):1167-75. DOI: 10.1097/0000542-199611000-00026. PMID: 8916835.
42. Krasowski MD, Harrison NL. The actions of ether, alcohol and alkane general anaesthetics on GABAA and glycine receptors and the effects of TM2 and TM3 mutations. *Br J Pharmacol.* 2000 Feb;129(4):731-43. doi: 10.1038/sj.bjp.0703087. PMID: 10683198; PMCID: PMC1571881.
43. Fassoulaki A, Skouteri I, Siafaka I, Sarantopoulos C. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anaesth.* 2005 Nov;52(9):951-7. doi: 10.1007/BF03022057. PMID: 16251561.