



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

TESIS DOCTORAL

UTILIZACIÓN DE SEVOFLURANO TÓPICO EN PACIENTES CON ÚLCERAS VASCULARES CRÓNICAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Programa de Doctorado en Farmacia

PRESENTADA POR

F. Dámaso Fernández Ginés

Granada, 2019



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

TESIS DOCTORAL

UTILIZACIÓN DE SEVOFLURANO TÓPICO EN PACIENTES CON ÚLCERAS VASCULARES CRÓNICAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Programa de Doctorado en Farmacia

PRESENTADA POR

F. Dámaso Fernández Ginés

Dirigida por:

José Antonio Morales Molina

Tutelada por:

José Luis Arias Mediano

Granada, 2019

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Fernández Ginés, Francisco Dámaso
ISBN: 978-84-1306-632-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63887>



AGRADECIMIENTOS

A mi familia, porque siempre están a mi lado pase lo que pase y son lo más importante de mi vida, quiero dedicarles este trabajo a ellos, os quiero. Con especial cariño a mi abuela Gregoria, porque siempre cuidó de mí y aunque todavía no sabe bien a qué me dedico, me ama por encima de todo.

A mis amigos, que son una pequeña gran familia para mí, demostrándome su cariño en todo momento.

Mención especial al Dr. Manolo Cortiñas. Gracias, porque me has acompañado siempre por este camino, dirigiéndome. He aprendido mucho de ti tanto en el ámbito profesional como en el personal. Eres para mí un ejemplo a seguir, en todos los sentidos.

Al Dr. Gerónimo Pardo, Gero, escéptico, altruista, investigador vocacional, príncipe valiente y ejemplo de humanidad y amigo. Gracias por abrir las puertas del uso de sevoflurano tópico a la comunidad científica, porque hemos visto el bien que has hecho a los pacientes gracias a tu genial idea. Gracias también, por la delicadeza de dejarme un colchón en el suelo de tu casa siempre que lo he necesitado.

Al director de mi tesis, por haberme iniciado en el camino de la investigación.

Destacar a Juan Miguel Expósito por el maravilloso don de ayudar a los demás sin esperar nada a cambio; a mi pequeña familia albaceteña la Dra. Carmen Selva, Javier y Pilar junto a Julio Claver por todo su cariño y ayuda; a Sergio García por coincidir como coR y darme la solución a la determinación de la estabilidad de "sevo"; a Carmen Alba Moratilla, por compartir tus infinitos conocimientos y por el ánimo y el cariño que me has dado; a la Dra. Carmen Fernández, porque sin tu ayuda el proyecto "sevo" no habría salido hacia adelante; a Teresa Rodríguez por haber compartido parte de esta experiencia con paciencia. Al Dr. Héctor Mateo, por su inestimable ayuda. A la Dra. Ana Navajas, ante todo por el cariño que me has transmitido siempre, y por el gran trabajo que has realizado en la consulta del Dolor aplicando sevoflurano. A Curro Sierra, por el apoyo continuo que me ha dado.

Mi mayor triunfo en este camino no ha sido en sí la consecución de este trabajo, sino haber tenido la oportunidad de conocer a personas muy especiales y que les guardo mucho cariño por haber compartido su tiempo conmigo.

...de corazón, GRACIAS A TODOS.

"La Felicidad sólo es real si se comparte"

Jon Krakauer "Into the Wild", 1996

ABREVIATURAS

Ácido Gamma-Amino-Butírico tipo A (GABAA)

Ácido fluorhídrico (HF)

Adenosin Trifosfato (ATP)

Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropionato (AMPA)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Calcio elemento en estado de oxidación (Ca²⁺)

Células musculares lisas (CML)

Coefficiente de distribución sangre/gas (I_{s/g})

Coefficiente de distribución cerebro/sangre (I_{cerebro/sangre})

Concentración alveolar mínima (CAM)

Conferencia Internacional de Armonización (ICH)

Cromatografía de Gases (CG)

Cromatografía de Gases acoplado a detector de ionización por llama (CG-FID)

Detector de ionización por llama (FID)

Escala Visual Analógica (EVA)

European Wound Management Association (EWMA)

Farmacopeas europea (PhE)

Flúor¹⁹ (¹⁹F)

Hexafluoroisopropanol (HFIP)

Insuficiencia venosa crónica (IVC)

N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

N-metil-D-aspartato (NMDA)

Potasio elemento en estado de oxidación (K⁺)

Ppm (partes por millón)

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Sodio elemento en estado de oxidación (K+)

Tuberculosis ulcerosa cutánea (TUC)

TWA (partes por millón-promedio ponderado en el tiempo)

Úlceras vasculares (UV)

Úlceras vasculares arteriales (UVa)

Úlceras venosas (UVe)

Úlcera por presión (UPP)

Úlcera cutánea (UC)

United States Pharmacopeia (USP)

ÍNDICE

I	ANTECEDENTES.....	15
I.1	Generalidades de las úlceras	15
I.1.1	Definición de úlcera cutánea	15
I.1.2	Fisiopatología.....	15
I.1.3	Prevalencia.....	16
I.1.4	Clasificación de las úlceras según su origen	16
I.1.5	Clasificación de las úlceras según su extensión	16
I.1.6	Úlceras vasculares.....	17
I.1.6.1	Definición	17
I.1.6.2	Prevalencia.....	17
I.1.6.3	Fisiopatología	17
I.1.6.4	Repercusión socio-económica	18
I.1.6.5	UV Arteriales	18
I.1.6.5.1	Definición.....	18
I.1.6.5.2	Prevalencia.....	18
I.1.6.5.3	Fisiopatología	18
I.1.6.6	UV Venosas	19
I.1.6.6.1	Definición.....	19
I.1.6.6.2	Prevalencia.....	19
I.1.6.6.3	Fisiopatología	19
I.1.7	Otros tipos de úlceras cutáneas.....	23
I.1.7.1	Úlceras por presión.....	23
I.1.7.1.1	Definición.....	23
I.1.7.1.2	Prevalencia.....	23
I.1.7.1.3	Fisiopatología	23
I.1.7.1.4	Úlceras diabéticas	23
I.1.7.1.4.1	Definición	23
I.1.7.1.4.2	Prevalencia	24
I.1.7.1.4.3	Fisiopatología	24
I.1.7.1.5	Úlceras neoplásicas	25

I.1.7.1.5.1	Definición	25
I.1.7.1.5.2	Prevalencia	25
I.1.7.1.5.3	Fisiopatología	25
I.1.7.1.6	Úlcera cutánea miscelánea	26
I.1.7.1.7	Tuberculosis ulcerosa cutánea	26
I.2	Tratamientos	26
I.2.1	No Farmacológico. Introducción a las medidas generales no farmacológicas del cuidado de una UC	26
I.2.2	Farmacológico: Tratamiento Analgésico	27
I.2.2.1	Tratamiento analgésico sistémico: AINES	28
I.2.2.2	Tratamiento analgésico sistémico: Opiáceos	29
I.2.2.3	Tratamiento analgésico tópico: Crema EMLA.....	29
I.2.2.4	Otros tratamientos analgésicos tópicos	30
I.2.2.4.1	Morfina	30
I.2.2.4.2	Ibuprofeno	30
I.2.2.4.3	Ketamina	32
I.3	Empleo de los éteres y sus derivados halogenados: Contexto histórico.....	33
I.3.1	Orígenes del éter.	33
I.3.2	¿Por qué fueron desarrollados los derivados del éter?	33
I.3.3	Empleo habitual del éter o sus derivados halogenados	35
I.3.4	Mecanismo exacto de acción del éter y sus derivados halogenados...35	
I.3.5	¿Qué usos alternativos se han descrito para el éter y sus derivados halogenados?	35
I.3.6	Otras vías de administración diferentes a la vía inhalatoria	35
I.3.6.1	Vía rectal	35
I.3.6.2	Vía oral	36
I.3.6.3	Vía parenteral intravenosa.....	36
I.3.6.4	Vía parenteral intramuscular.....	36
I.3.6.5	Vía parenteral subcutánea	36
I.3.6.6	Vía espinal e intratecal.....	37

I.4	Usos tópicos del éter y sus derivados halogenados	37
I.4.1	Uso antimicrobiano.....	37
I.4.2	Uso como analgésicos tópicos	38
I.4.3	Uso como procatrizantes	39
I.4.4	Otros usos tópicos.....	40
I.4.4.1	Uso en peritonitis	40
I.4.4.2	Uso como disolventes	40
I.4.4.3	Anestésicos éteres halogenados.....	41
I.5	Sevoflurano.....	41
I.5.1	Farmacología básica	41
I.5.2	Farmacocinética.....	43
I.5.3	Farmacodinamia.....	45
I.5.3.1	Sistema cardiovascular y respiratorio.....	45
I.5.3.2	Sistema nervioso.....	46
I.5.3.3	Sistema renal.....	46
I.5.4	Mecanismo de acción	47
I.5.4.1	Anestésico general	47
I.5.4.2	Analgésico central	47
I.5.4.3	Analgésico periférico.....	47
I.5.4.4	Vasodilatador Periférico.....	48
I.5.5	Toxicidad sistémica	48
I.5.5.1	Toxicidad sistémica para el paciente.....	48
I.5.5.2	Toxicidad sistémica para el personal.....	49
I.5.5.3	Toxicidad medioambiental	49
I.6	Dimetilsulfóxido.....	50
I.7	Estabilidad química de sevoflurano: Resonancia Magnética Nuclear y Cromatografía de gases acoplado a detector de ionización de llama.....	50
II	OBJETIVOS.....	53
II.1	Objetivos generales	53
II.2	Objetivos específicos.....	53

III	RESULTADOS.....	54
III.1	Artículo 1.	54
III.2	Artículo 2.	62
III.3	Artículo 3.	72
III.4	Artículo 4.	74
III.5	Artículo 5.	80
III.6	Artículo 6.	86
III.7	Artículo 7.	96
III.8	Artículo 8.	105
IV	DISCUSIÓN.....	115
V	LIMITACIONES.....	134
VI	CONCLUSIONES.....	135
VII	LÍNEAS DE FUTURO.	137
VIII	BIBLIOGRAFÍA.....	147

I ANTECEDENTES.

I.1 Generalidades de las úlceras

I.1.1 Definición de úlcera cutánea

Una úlcera cutánea (UC) es una lesión que supone la pérdida total de la epidermis, parte de la dermis, e incluso de la hipodermis.¹

I.1.2 Fisiopatología

La mayoría de las UC cursan con dolor, estímulo que acontece de esta manera. En la piel tenemos varios receptores que desempeñan diferentes papeles, como los mecanorreceptores, termorreceptores y nociceptores (Ver Figura 1).

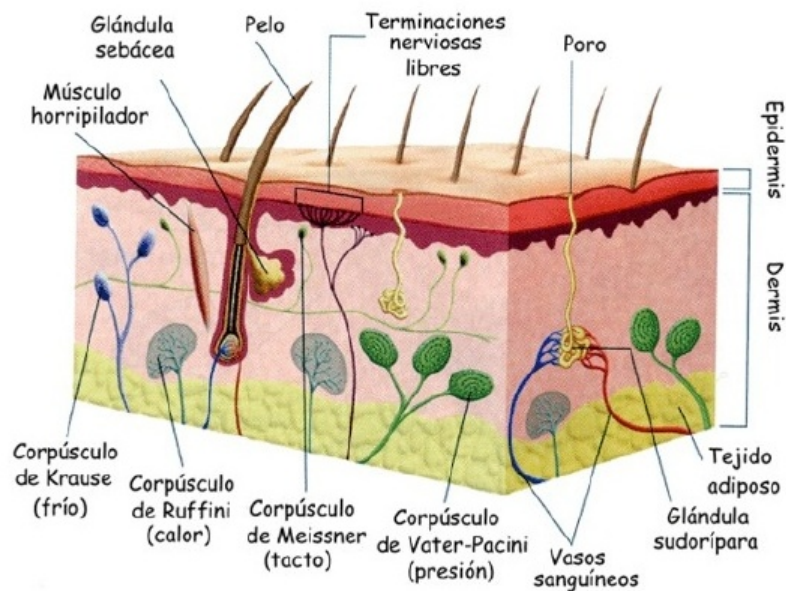


Figura 1. Receptores de la piel. Extraída del libro de texto "Miller's Anaesthesia. 8th ed. 2014"

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que se encuentran en la piel, y su papel es el de responder frente a un estímulo físico o químico para enviar esta información a la médula espinal y al cerebro, de esta manera percibimos el dolor. De esta manera en una lesión de la piel, como puede ser una UC, nuestro cerebro induce respuestas fisiológicas protectoras dirigidas a disminuir la probabilidad de agravar la lesión, con lo que por poco que se estimule esa área lesionada, estas terminaciones nerviosas libres envían una información exagerada del dolor (hiperalgesia).²

I.1.3 Prevalencia

Estudios de prevalencia clínica detallan tasas de prevalencia de úlceras en extremidades inferiores que varían entre el 0,12% al 1,1% de la población; En la mayoría de los estudios que consideraron la edad y el sexo, la prevalencia de úlceras aumentó con la edad y fue mayor en las mujeres.³

I.1.4 Clasificación de las úlceras según su origen⁴

Grado 1:

Es la fase inicial, se puede apreciar un eritema cutáneo en la zona de la extremidad inferior sin pérdida de tejido.

Grado 2:

Hay una pérdida de tejido en la zona superficial de la piel, existe presencia de dolor. Se presenta clínicamente como una abrasión o una ampolla

Grado 3:

Es una evolución del grado 2, pero con mayor pérdida de tejido y mayor extensión se diferencia de la úlcera de grado 4 en la profundidad, en el grado 3 aún no se aprecia tejido óseo.

Grado 4:

De difícil curación, la pérdida de tejidos es tan importante (prácticamente hasta el hueso), que puede precisar de Cirugía Plástica. Presentan daños estructurales en tejidos adiposo, muscular, tendinoso, ligamentoso y esquelético.

I.1.5 Clasificación de las úlceras según su extensión

Clásicamente podemos clasificarlas en:⁵

- Vascular arterial o isquémica: causada por un déficit de aporte sanguíneo tisular debido a obstrucciones en el sistema arterial.
- Vascular venosa: es una ulceración debida a hipertensión venosa causada por la existencia de una insuficiencia venosa.
- Presión: se caracteriza por una zona de daño localizado en la piel y los tejidos subyacentes, causado por presión, fricción, cizalla o una combinación de las mismas.

- Iatrogénica: causada habitualmente por mecanismos de presión y roce derivados del uso de materiales o utillaje empleado en el tratamiento de un proceso clínico distinto.
- Neuropática: provocada por una disminución o ausencia de la sensación dolorosa producida por lesión del sistema neurológico a nivel central o periférico. Suele presentarse en pacientes con diabetes mellitus por la neuropatía diabética (pie diabético).
- Tumoral: secundaria a un tumor.
- Mixtas: de origen multifactorial.
- Sin filiar: aquella para la que no se conoce su etiología.

Durante este trabajo describiremos diferentes tipos de UC según su origen con el objetivo de entender la problemática de los pacientes que acudirán a nuestra consulta, y éstas se dividirán en:

- 1- Úlceras vasculares
- 2- Úlceras por presión
- 3- Úlceras diabéticas
- 4- Úlceras neoplásicas
- 5- Úlcera cutánea miscelánea
- 6- Tuberculosis ulcerosa cutánea

I.1.6 Úlceras vasculares.

I.1.6.1 Definición

Al ser un tipo de UC, las úlceras vasculares (UV) se caracterizan por la pérdida de la continuidad que involucra a la epidermis y a la dermis de extremidades inferiores.⁶

I.1.6.2 Prevalencia

La prevalencia de estas úlceras se estima entre el 0,5% y el 0,8%.⁷ En el Reino Unido, un reciente estudio mostró una prevalencia anual de 1,69% en la población mayor de 65 años. En Europa se ha observado que afecta al 0,15% y 1% de la población.⁸ En EEUU se ha reportado una incidencia de 2,5 millones de casos registrados anualmente.⁹ Así, podríamos afirmar que en conjunto, este problema afecta aproximadamente al 1-2% de la población en los países desarrollados.¹⁰

I.1.6.3 Fisiopatología

El mecanismo productor de las UV es muy variado y algunas veces desconocido. Por lo general, el endotelio vascular se daña como consecuencia de una patología arterial o venosa obstructiva debido a un trastorno circulatorio, causando esta patología. Sin embargo, en pacientes diabéticos es causada por una neuropatía. Las UV

son acompañadas de un proceso inflamatorio y de una escasa tendencia a la cicatrización del epitelio y mucosa. Tienen un carácter crónico y recidivante con una alta tasa de recurrencia.

El dolor en este tipo de úlceras es frecuente y puede ser grave e incapacitante con lo que habitualmente va asociado a nuestros pacientes con restricción de las actividades laborales y de ocio, movilidad reducida, trastornos del sueño, disminución del bienestar psicológico y aislamiento social.^{11,12}

1.1.6.4 Repercusión socio-económica

Las UV de etiología venosa y arterial en extremidades inferiores conllevan un elevado coste tanto para los pacientes como para los sistemas gestores de la sanidad. Para hacernos una idea del peso económico que conlleva esta afectación; una evaluación del coste anual medio total de las UV realizada en Hamburgo, Alemania, estimó en 9.060 euros por paciente sólo durante el año 2006, teniendo en cuenta los costes directos e indirectos. En esta misma evaluación se detalla que los mayores costes estuvieron asociados a úlceras con etiología arterial, UV de gran tamaño y UV sin antecedentes de cierre.¹³

Las UV podemos clasificarlas en dos grandes grupos:

1.1.6.5 UV Arteriales

1.1.6.5.1 Definición

Las úlceras vasculares arteriales (UVa) también son conocidas como úlceras isquémicas y se originan por una insuficiencia arterial.¹⁴

1.1.6.5.2 Prevalencia

Es la segunda causa más común de úlceras en extremidades inferiores y van del 10 al 30%. Generalmente ocurren en pacientes mayores de 50 años, y ocasionalmente son diagnosticadas en pacientes más jóvenes con diabetes mellitus o hiperlipidemias. Son más comunes en hombres, sin embargo el tabaco y ciertos factores nutricionales predisponen a un aumento de la incidencia en mujeres.¹⁵

1.1.6.5.3 Fisiopatología

La interferencia del flujo sanguíneo que origina esta patología puede ser extramural, debido al choque con el tejido cicatricial (ejemplo: vasculitis o aterosclerosis), o intramural (ejemplo: trombosis). En estos casos el flujo sanguíneo cutáneo se hace inadecuado y no satisface las demandas metabólicas del tejido local, dañando finalmente la piel y creándose la lesión.

Estadio I.	Escasa clínica. Los pacientes refieren sensación de frialdad, palidez, hormigueo, parestesia, calambres. Se observa además alteraciones en uñas y vello.
Estadio II.	Claudicación intermitente: dolor en piernas cuando las somete a ejercicio.
IIa.	Existe dolor con un recorrido mayor a 200 m
IIb.	Existe dolor con un recorrido menor a 200 m
Estadio III.	Dolor en reposo.
IIIa.	Presión sistólica del tobillo mayor de 50 mmHg.
IIIb.	Presión sistólica del tobillo menor de 50 mmHg.
Estadio IV.	Lesiones tróficas.
IVa.	pequeñas úlceras superficiales.
IVb.	grandes gangrenas.

Tabla 1. Úlceras arteriales (UVa): Clasificación de Fontaine.¹⁶

I.1.6.6 UVVenosas

I.1.6.6.1 Definición

Las úlceras vasculares venosas (UVe), aparecen generalmente en la región supra-maleolar interna de las extremidades inferiores. Aunque también se pueden encontrar en la zona del hueso poplíteo (pantorrillas), representando un 80-90 % total de todas las UV. En la práctica clínica podemos observar UVe indoloras o moderadamente dolorosas, pero cuando estas presentan infección asociada son muy dolorosas.¹⁷

I.1.6.6.2 Prevalencia

Las Uve son la causa más frecuente de úlceras en las piernas, afectando aproximadamente al 1% de la población.¹⁸

I.1.6.6.3 Fisiopatología

En esta patología suele existir una vena con flujo sanguíneo insuficiente causando una insuficiencia venosa crónica (IVC) donde la pared venosa sufre cambios estructurales y funcionales. Y se pueden clasificar diferentes grados según la IVC (Tabla 2):

Grado I	La fase inicial. Hay presencia de varices superficiales que afectan tobillos, arco plantar y zonas maleolares y. El paciente refiere sensación de pesadez y dolor al final de la jornada.
Grado II	Puede cursar con: <ul style="list-style-type: none"> • Edema • Hiperpigmentación purpúrica • Aumento del grosor, pudiendo llegar a elefantiasis en la extremidad • Zona de piel blanquecina localizada en la zona peri maleolar • Eczema de éxtasis, que ocasiona un intenso prurito. Es frecuente que pequeñas erosiones por rascado puedan transformarse en úlceras. • Tromboflebitis • Hemorragias que pueden ser importantes por rotura de venas muy dilatadas
Grado III	<ul style="list-style-type: none"> • Además de la clínica anterior, ya aparecen úlceras abiertas de comienzo súbito (debido a traumatismo directo, rotura de una variz, agentes infecciosos en la piel...) o insidioso (costra persistente, descamación profusa, leves excoりaciones...) • Cicatriz ulcerosa

Tabla 2. Úlceras Venosas (Uve): alteraciones cutáneas y vasculares según grado de insuficiencia venosa.¹⁶

El vaso sufre un aumento en su permeabilidad y pérdida de sus propiedades anti-trombóticas, dando lugar a una vena engrosada y deformada. Como consecuencia de la hipertensión venosa mantenida se altera la microcirculación, provocando la aparición de Uve (Figura 2).

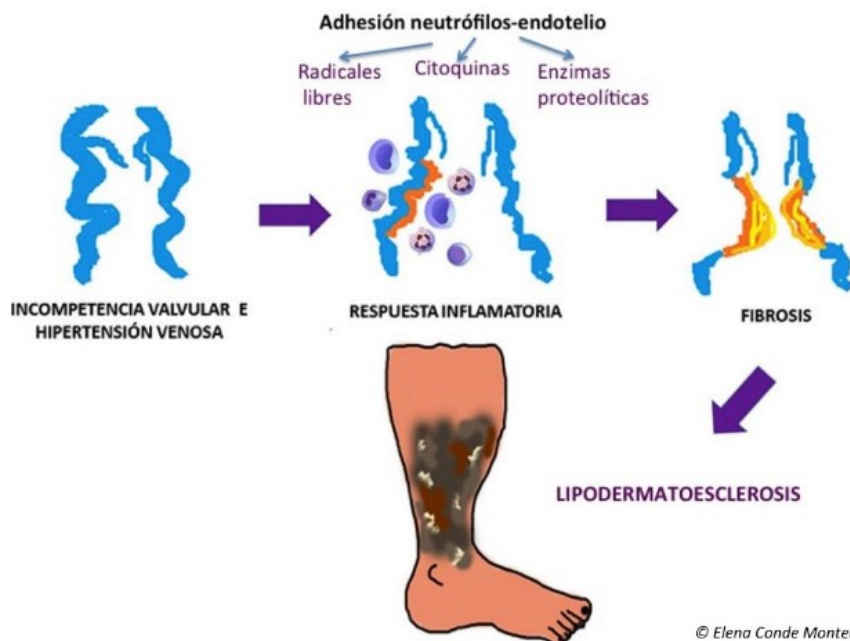


Figura 2. Respuesta inflamatoria a consecuencia de la hipertensión venosa.

Los procesos subyacentes a la IVC, como son las zonas cutáneas denominadas dermatosclerosis, culminan en la degeneración de las células de la piel, del tejido celular subcutáneo e incluso de la fascia, musculatura, tendones y tejido óseo, y todo ello evoluciona hacia una herida crónica con escasa tendencia a la curación espontánea.¹⁹ Las venas varicosas que aparecen como consecuencia de la insuficiencia del sistema venoso superficial, presentan cambios estructurales importantes que se asocian a modificaciones funcionales. En estas modificaciones adaptativas estructura-función juegan un papel muy importante factores de origen endotelial, así como interacciones del endotelio con células sanguíneas y con las células musculares lisas (CML) de la pared del vaso.¹⁸

En la actualidad, muchos de los síndromes asociados a la enfermedad venosa de los miembros inferiores como trombosis y ulceraciones de origen venoso entre otros, son en gran medida responsabilidad de las interacciones entre células sanguíneas y el endotelio venoso. El estudio ultraestructural de la pared venosa insuficiente muestra cómo sus células tratan de compensar las necesidades de la pared ante la hipertensión-hipoxia mantenida.¹⁸



Figura 4. Esquema de los procesos patológicos que propician la aparición de la hipertensión venosa y formación de la UVe

El endotelio participa en la síntesis de elementos necesarios para contrarrestar la débil contractilidad del vaso, ayudándolo a cumplir con el retorno venoso comprometido, sintetizando sustancias tales como factores vasoactivos, mediadores inflamatorios y componentes del tejido conectivo. Desde las primeras etapas de la IVC se producen cambios funcionales en las CML, las cuales proliferan localmente favoreciendo el engrosamiento de la pared. Estas CML participan en la producción de grandes cantidades de tejido conectivo y de enzimas lisosomales degenerativas produciendo una hipertensión venosa.

Cuando la inflamación secundaria a la hipertensión venosa se mantiene en el tiempo los manguitos de fibrina pericapilares y la proliferación de fibroblastos en la dermis dificultan el intercambio de nutrientes, la piel y el tejido celular subcutáneo pierden elasticidad y se vuelven de consistencia leñosa. Estos cambios se denominan lipodermatosclerosis y es la fase previa a la formación de la Uve.¹⁸ (Figura 3)

Durante el curso de la enfermedad se presenta un enlentecimiento en la cicatrización de las úlceras, esto se debe principalmente a la hipertensión venosa (Figura 4), ya que los fibroblastos expuestos al aumento de dicha presión presentan una morfología atrófica que, junto al retraso en su crecimiento, causan la cronicidad de la lesión, la ausencia de la solución espontánea de la herida y la sobreinfección.²⁰

I.1.7 Otros tipos de úlceras cutáneas

I.1.7.1 *Úlceras por presión*

I.1.7.1.1 Definición

Las úlceras por presión (UPP) o también llamadas úlceras de decúbito o escaras, son lesiones de la piel producidas secundariamente a un proceso de isquemia, que puede afectar y necrosar aquellas zonas de la epidermis, dermis, tejido subcutáneo y músculo donde se asientan, incluso pudiendo llegar a afectar articulación y hueso.²¹

I.1.7.1.2 Prevalencia

Las UPP afectan al 10% de los pacientes encamados en un hospital, siendo los pacientes de edad avanzada la población diana de mayor riesgo.²²

I.1.7.1.3 Fisiopatología

Además de la presión, fricción, cizallamiento y tiempo de exposición a estas, existen otros factores en el desarrollo de una UPP: locales y extrínsecos relacionados con la tolerancia de los tejidos a la humedad (incontinencia urinaria y/o fecal, hiperhidrosis por tejidos o calzados oclusivos), temperatura y otros; así como otros más generales e intrínsecos, relacionados con la nutrición, edad (disminución de: la masa muscular, formación de colágeno, perfusión de sangre en los tejidos, etc.), patologías asociadas...que actúan modificando la resistencia tisular, y por tanto contribuyen a la formación de las UPP. Por tanto, las UPP son un problema multicausal y multifactorial.²³

Con mayor frecuencia aparecen todas aquellas personas que por diferentes motivos deben permanecer inmóviles durante un tiempo prolongado, es decir, en pacientes debilitados con imposibilidad para variar la posición de su cuerpo. O bien, en aquellos que debido a la pérdida de sensibilidad, no sienten el dolor ocasionado por la presión sobre sus prominencias óseas.²³

Con mucha menos frecuencia, las escaras se desarrollan en zonas al nivel del cuello, hombro, codo, antebrazo, tórax y coxis. Sin embargo, es más frecuente su aparición en la tuberosidad isquiática con un 27% de probabilidad, en la región sacra con un 24% y en el trocánter mayor con un 20%.²³

I.1.7.1.4 *Úlceras diabéticas*

I.1.7.1.4.1 Definición

La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat, definió el pie diabético como una alteración clínica donde la base de la etiopatogenia es neuropática. Está inducida por una hiperglucemia mantenida en el tiempo, que con o sin coexistencia de

isquemia y previo desencadenante traumático, produce una ulceración en el pie. Esta definición podemos completarla con la presencia de infección, un factor muy importante que nos puede complicar mucho la herida. En 1999, el Grupo Internacional de Estudios sobre el Pie Diabético ya definió el pie diabético como la infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos asociados a problemas neurológicos y a trastornos vasculares periféricos de la extremidad inferior.²⁴

I.1.7.1.4.2 Prevalencia

Se estima que el riesgo anual de desarrollar una úlcera en pacientes con diabetes es del 2%, pero se espera que en pacientes con antecedentes de ulceración del pie aumente a 17-60% durante los próximos tres años. La prevalencia de las úlceras diabéticas según diferentes estudios, es de 1.3-12%.^{25,26}

I.1.7.1.4.3 Fisiopatología

Las úlceras del pie diabético son el resultado de la acción simultánea de múltiples causas. Pero se observa que las principales causas subyacentes son la neuropatía periférica y la isquemia por enfermedad vascular periférica.

Neuropatía periférica

En el desarrollo de la neuropatía, el estado hiperglucémico conduce a un aumento en la acción de las enzimas aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa. Esto da como resultado la conversión de glucosa intracelular en sorbitol y fructosa. La acumulación de estos productos produce una disminución en la síntesis de mioinositol de las células nerviosas, necesaria para la conducción normal de las neuronas. Todo ello provoca un aumento en el estrés oxidativo en las células nerviosas y un aumento en la vasoconstricción que conduce a la isquemia, lo que promoverá la lesión y la muerte de las células nerviosas. La hiperglucemia y el estrés oxidativo también contribuyen a la glucosilación anormal de las proteínas de las células nerviosas y la activación inapropiada de la proteína quinasa C, lo que resulta en una mayor disfunción nerviosa e isquemia. La pérdida de sensibilidad como parte de la neuropatía periférica exacerba el desarrollo de ulceraciones.²⁷

Enfermedad Vascolar

Comúnmente afecta las arterias tibiales y peroneas de la pantorrilla. La disfunción de las células endoteliales y las anormalidades de las células lisas se desarrollan en las arterias periféricas, como consecuencia del estado hiperglucémico persistente. Además, la hiperglucemia en la diabetes se asocia con un aumento en el tromboxano A₂, un agonista de vasoconstricción y agregación plaquetaria, lo que aumenta el riesgo de hipercoagulabilidad plasmática. De forma acumulativa, esto con-

duce a una enfermedad arterial oclusiva que resulta en isquemia en la extremidad inferior y un mayor riesgo de ulceración en pacientes diabéticos.²⁷

I.1.7.1.5 Úlceras neoplásicas

I.1.7.1.5.1 Definición

Las lesiones cutáneas tumorales o neoplásicas son aquellas causadas por la infiltración de un tumor en la piel y/o red vascular y linfática adyacente. Dichas neoplasias pueden ser de origen cutáneo (primarias) o extracutáneo (secundarias, ya sea por infiltración por contigüidad o bien por metástasis hematógenas o linfáticas).²⁸

I.1.7.1.5.2 Prevalencia

Estudios indican que 1 de cada 300 úlceras en las piernas es una úlcera de origen neoplásico.²⁹ Y aunque los estudios orientan a una prevalencia de 0,2-1,7%, pero la prevalencia exacta se desconoce.³⁰

I.1.7.1.5.3 Fisiopatología

Las heridas neoplásicas representan un riesgo potencial de daño masivo a la piel y tejidos adyacentes por la combinación de varios factores: el crecimiento del tumor, la pérdida de vascularización y la presencia de ulceración.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se caracterizan por: ^{31,32}

- Crecimiento incontrolado del tumor que acaba rompiendo la piel.
- Neovascularización: formación de vasos sanguíneos a partir de otros existentes, de manera que cuando esos vasos se rompen producen sangrado de la herida de forma importante.
- Invasión de células tumorales: el crecimiento de estas células puede romper vasos sanguíneos produciendo sangrado o bien pueden invadir estructuras y terminaciones nerviosas produciendo dolor.
- Formación de masa tumoral necrótica: debido a una mala vascularización, se traduce en un empeoramiento de los tejidos cercanos, aumentando el riesgo de necrosis y produciendo una proliferación aeróbica (*Staphylococcus spp*, *Pseudomona spp*...) y anaeróbica (*Bacteroides spp*, *Clostridium spp*...causantes del mal olor).

Existen cierto tipo de lesiones cutáneas que pueden ser precursoras o degenerar en un carcinoma epidermoide o escamoso. Las áreas de inflamación crónica, como heridas o cicatrices (quemaduras; áreas de radiodermatitis crónica; dermatosis inflamatorias comoliquen escleroatrófico genital, liquen plano oral; o dermatosis infecciosas comolupus vulgar o actinomicosis...), son susceptibles del desarrollo de este

tipo de carcinoma. La posibilidad de este tipo de carcinoma debe ser considerada siempre ante la reciente aparición de lesiones nodulares, en placa o ulcerosa sobre una cicatriz previa de quemadura o radiación.

Por otro lado, el término de úlcera de Marjolin ha sido empleado para referirse a un tumor que se origina de áreas de inflamación crónica o posterior a un traumatismo que se desarrolla a través de los años. Son más comunes en cicatrices por quemaduras antiguas, también se observan en heridas traumáticas, úlceras por estasis venosa, fístulas por osteomielitis, y otras heridas crónicas. La descripción clásica es un carcinoma de células escamosas pero también se han reportado otros cánceres como carcinoma de células basales y melanoma. La úlcera de Marjolin cursa con dolor de moderada a alta intensidad, es más agresiva que el cáncer primario cutáneo y tiene mayor porcentaje de recurrencia local y metástasis.³³

I.1.7.1.6 Úlcera cutánea miscelánea

Este tipo de UC engloba a aquellas que se producen como consecuencia de mecanismos patológicos diferentes a los inmunológicos, infecciosos, hematológicos, neoplasias, por agentes externos, metabólicos. Es una dermatopatía que cursa con vesiculosis, escleroderma acantosis y xantomas.³⁴

I.1.7.1.7 Tuberculosis ulcerosa cutánea

La tuberculosis ulcerosa cutánea (TUC) o tuberculosis cutis orificialis es rara, recientemente se ha encontrado que solo ocurre en el 2% de los pacientes con tuberculosis cutánea. Las lesiones se inician como un nódulo amarillento que se ulcera con rapidez, dando lugar a una úlcera típicamente dolorosa, fondo granular característico, cubierto con un material pseudomembranoso y rodeado de edema. El curso es crónico, sin tratamiento no hay tendencia a la curación.³⁵

I.2 Tratamientos

I.2.1 No Farmacológico. Introducción a las medidas generales no farmacológicas del cuidado de una UC

La European Wound Management Association (EWMA) describió una estrategia dinámica llamada **TIME**, que resume los 4 puntos clave para estimular el proceso de curación natural de toda úlcera crónica (Figura 5).³⁶

- **T (Tissue/ Tejido):** control del tejido no viable
- **I (Infection/ Infección):** control de la inflamación
- **M (Moisture/ Humedad):** control del exudado
- **E (Edge/borde):** estimulación de los bordes epiteliales.

Más de 10 años después de la creación de este esquema, a pesar de los avances en las técnicas empleadas y la mayor evidencia disponible, esta estrategia sigue teniendo aplicabilidad. La estrategia TIME ha de enmarcarse como parte del manejo integral del enfermo que incluya, además del tratamiento local de la herida (Figura 6), la implementación de planes para obtener los objetivos definidos, la monitorización de los productos utilizados y su tolerancia, la evaluación continuada mediante herramientas de medida de curación y de calidad de vida.³⁷

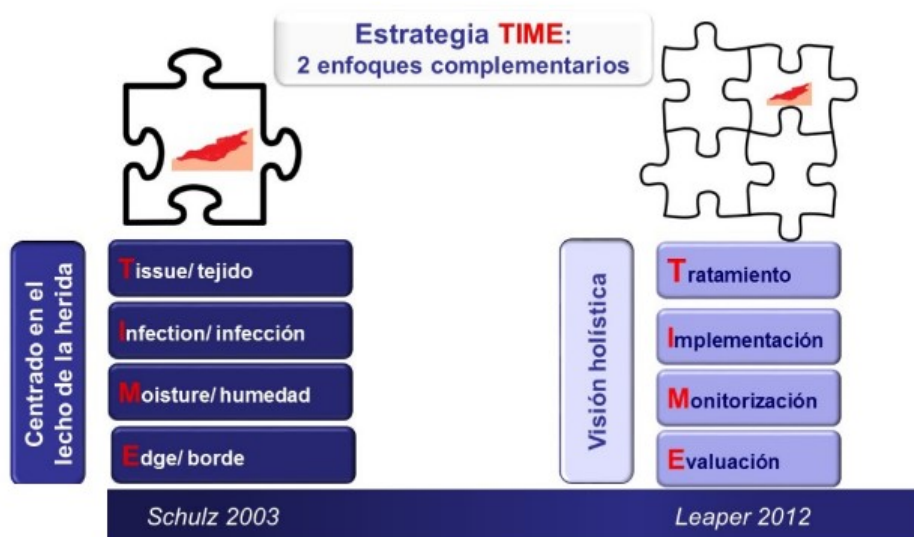


Figura 5. Herramientas para estimular el proceso de curación natural de toda úlcera crónica.

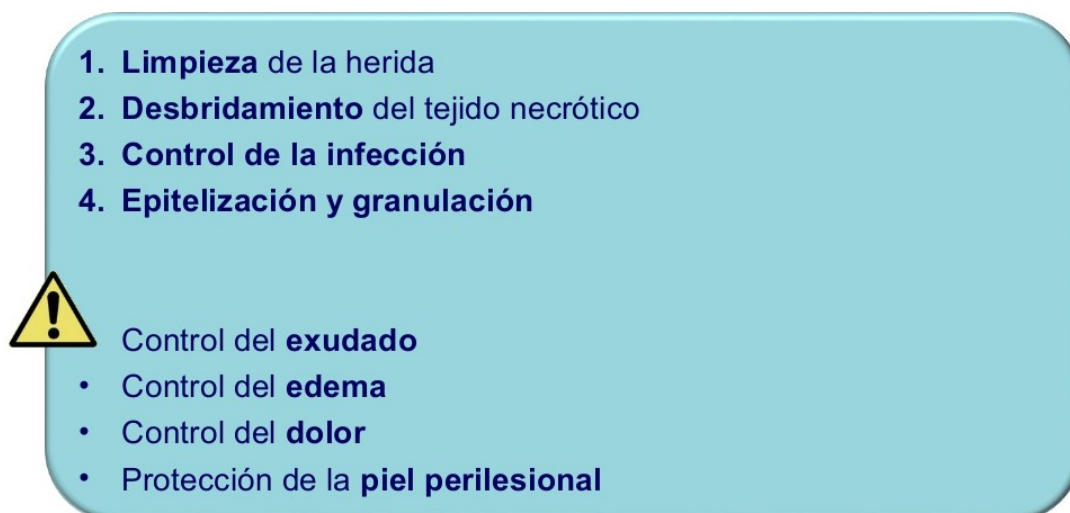


Figura 6. Resumen de las medidas generales para una buena evolución de una UC.

I.2.2 Farmacológico: Tratamiento Analgésico

El tratamiento sistémico de elección del dolor asociado a las úlceras vasculares se basa en la escalera analgésica de la OMS modificada (Figura 7).³⁸

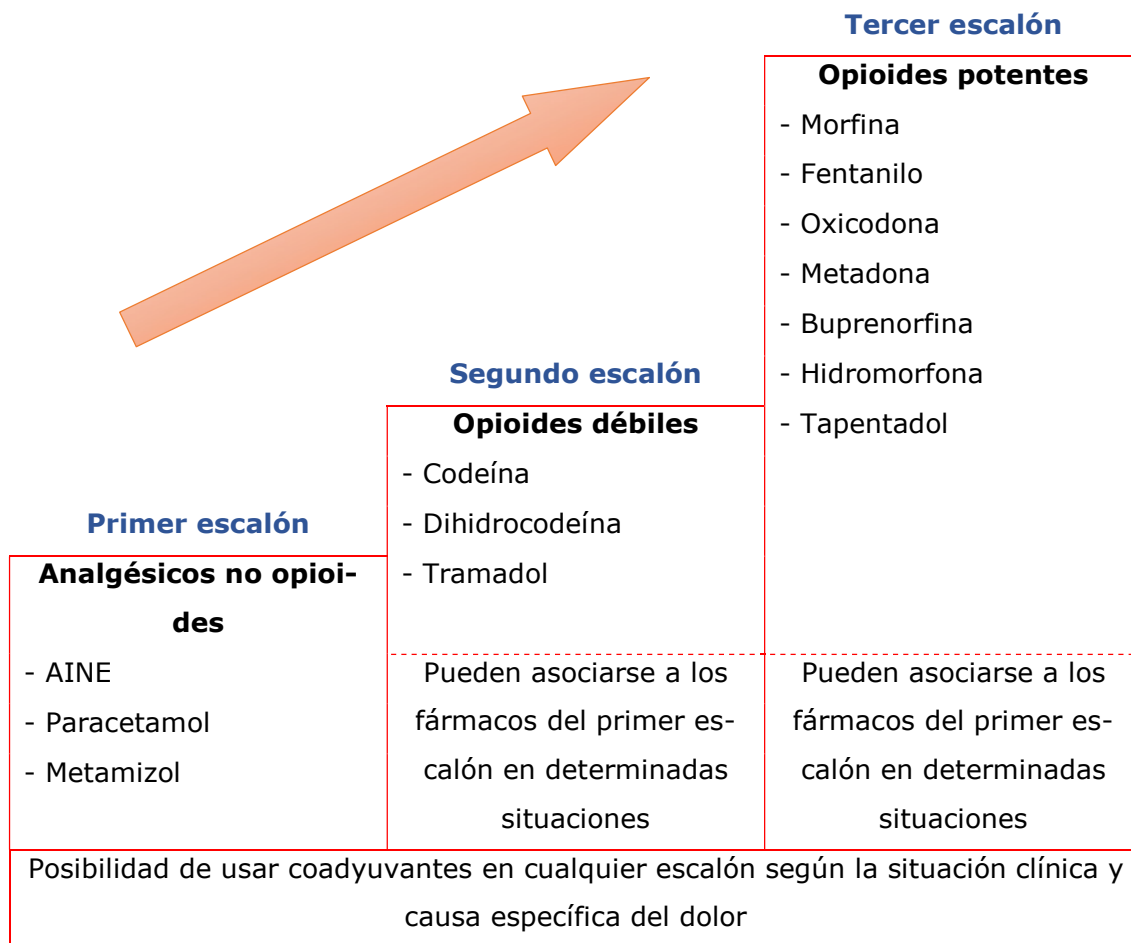


Figura 7. Escalera analgésica de la OMS modificada

1.2.2.1 Tratamiento analgésico sistémico: AINES

Un aspecto a destacar en el empleo de estos analgésicos son los importantes efectos secundarios que acompañan a su uso. Los AINES son efectivos para el tratamiento del dolor leve-moderado, y en algunos casos pueden controlar el dolor intenso de componente inflamatorio, aunque por otro lado tienen efecto de techo terapéutico, con lo cual el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios. La mayoría de los cuales están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas: esofagitis, úlceras, erosiones y perforaciones del tracto digestivo (siendo sus complicaciones más frecuentes hemorragia y perforación), gastroduodenitis, lesiones tóxicas, náuseas, disfunción renal y diarrea entre los más comunes.³⁹

1.2.2.2 Tratamiento analgésico sistémico: Opiáceos

Por otro lado, el empleo de opiáceos está asociado a efectos secundarios comonáuseas, vértigo, visión borrosa, depresión, anorexia, efectos a nivel cardiovascular y lo más destacable: depresión respiratoria, tolerancia y dependencia física.⁴⁰ Tanto es así que en 2017 los Estados Unidos de América declaró el uso de opioides como un problema de salud pública urgente debido al uso inadecuado de estos fármacos. Sólo en el año 2015 52,000 personas murieron por sobredosis de opiáceos en los Estados Unidos, y 64,000 en el año 2016. Cada día mueren más de 140 estadounidenses por sobredosis de opiáceos. Este problema creciente representa el mayor número de muertes por sobredosis jamás registradas en este país.⁴¹

Por último, debemos enfatizar que en el individuo portador de enfermedades crónicas y en los mayores de 65 años, la toxicidad de estos fármacos analgésicos se multiplica exponencialmente. Por ello, encontrar alternativas efectivas para el manejo del dolor en pacientes de edad avanzada, polimedicados y susceptibles de presentar importantes efectos adversos que podrían deteriorar aún más su calidad de vida, es complejo.

1.2.2.3 Tratamiento analgésico tópico: Crema EMLA

En cuanto al tratamiento analgésico tópico en UC, el más estudiado y el de referencia es la crema anestésica EMLA. Las siglas corresponden a "Eutectic Mixture of Local Anesthetic", ya que la crema es una combinación de lidocaína y prilocaína, ambas al 2,5%. Pero se desconoce el impacto de ésta en la cicatrización de la úlcera, habiendo evidencia de efectos adversos como prurito, quemazón y metahemoglobinemia. Actualmente, sólo un ensayo evaluó los resultados de la cicatrización⁴².

Se desarrolló un estudio piloto aleatorizado multicéntrico, donde se incluyeron a 60 pacientes con UV dolorosas de diferentes etiologías.^{43,44} La duración de la intervención fue de 4 semanas. Al comparar el grupo de tratamiento (crema EMLA aplicada como apósito primario) con el control, la puntuación en la escala visual analógica de dolor (EVA dolor) durante y tras la realización de las curas fue inferior en el grupo de tratamiento de manera estadísticamente significativa.⁴³ Además, la puntuación de la "subescala de bienestar" de un "cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud" fue superior de manera estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento, al finalizar las 4 semanas. Con respecto a la duración del efecto analgésico, en el ensayo clínico se evidenció una disminución del dolor durante y después de las curas diarias durante 4 semanas, pero no hubo diferencias con el grupo control en la puntuación de dolor previa a la cura. Por otro lado, no se obser-

varon diferencias significativas en la extensión de las lesiones entre los dos grupos a las 4 y 12 semanas.⁴⁴

Una revisión de la Cochrane sobre el uso de la crema EMLA en las UCno sostienen que el producto maneje el control del dolor de base. Sin embargo, sí concluye que con una oclusión de 30-60 minutos tras la aplicación de la crema, es eficaz para reducir el síntoma del dolor antes del desbridamiento de la úlcera, que finalmente es la única indicación en ficha técnica de EMLA y donde resalta su eficacia.⁴⁵

1.2.2.4 Otros tratamientos analgésicos tópicos

1.2.2.4.1 Morfina

El uso tópico de morfina gel, aunque ha demostrado ser eficaz, no está comercializado en España. Hay pocos estudios controlados que hayan evaluado el efecto de la morfina aplicada tópicamente en las UV dolorosas crónicas. Estudios recientes han sugerido que la morfina tópica no tiene un efecto analgésico clínicamente relevante en pacientes con úlceras dolorosas.^{46,47,48} En estos estudios, se comparó la eficacia analgésica de la morfina con placebo.

En un estudio, 10 mg de clorhidrato de morfina / agua para inyección se mezclaron y luego se aplicaron diariamente durante 5 días y en otro se evaluó un hidrogel que contenía 0,5% de morfina.⁴⁶ Ninguno de estos estudios mostró un efecto analgésico estadísticamente o clínicamente relevante de la morfina aplicada tópicamente. En otro estudio, el efecto analgésico de la morfina aplicada tópicamente en el gel Intrasite (10 mg de morfina / 8 ml de "gel Intrasite" (apósito hidrogel de carboximetilcelulosa)) se comparó con el placebo en un estudio cruzado en cinco pacientes con úlceras por presión sacra dolorosas.⁴⁹ Los pacientes fueron tratados durante 2 días con 10 mg de sulfato de morfina o placebo (agua para inyección) aplicada tópicamente a las úlceras. Después de un período de lavado de 2 días, los pacientes fueron cruzados durante otros 2 días del tratamiento alternativo. Todos los pacientes informaron puntuaciones de dolor más bajas clínica y estadísticamente significativas con morfina en comparación con placebo. En una carta de seguimiento al editor, el autor presentó los resultados de 17 pacientes con la misma magnitud de reducción del dolor con morfina aplicada tópicamente.⁵⁰ Estos dos últimos estudios son los únicos que han mostrado eficacia del uso de la morfina tópica.

1.2.2.4.2 Ibuprofeno

Por otro lado, en cuanto al uso tópico de ibuprofeno en Uve dolorosas, dos ensayos multicéntricos y con doble ciego (470 participantes con UVe), evaluaron los apósitos de espuma de liberación lenta de ibuprofeno para el dolor persistente en las UVe en extremidades inferiores. En comparación con el tratamiento local conven-

cional, un número significativamente mayor de participantes del grupo de apósitos ibuprofeno logró el resultado de > 50% de la puntuación máxima de alivio del dolor total entre el día 1 y el día 5 en comparación al grupo con tratamiento tópico convencional. El número necesario para tratar fue 6. En el segundo ensayo, en comparación con un vendaje de espuma idéntico que no contiene ibuprofeno, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de participantes que experimentaron alivio del dolor leve o completo durante la primera noche de tratamiento.⁴⁵

En cuanto a la utilización de ibuprofeno en las UPP, existen 9 ensayos clínicos, todos con doble brazo que compararon los apósitos de espuma con otros apósitos para el tratamiento de las UPP:

Un ensayo comparó un apósito de espuma de silicona con otro apósito de espuma de hidropolímero (38 participantes), con un seguimiento de ocho semanas (corto plazo). Se desconocen si los tipos alternativos de apósito de espuma afectaron la incidencia de la cicatrización de las úlceras por presión o los eventos adversos, debido a que la fiabilidad de la evidencia fue muy baja, disminuida a causa de las graves limitaciones en el diseño de estudio y la imprecisión muy grave.

Cuatro ensayos con una mediana de tamaño de la muestra de 20 participantes (230 participantes), compararon apósitos de espuma con apósitos hidrocoloides durante ocho semanas o menos (corto plazo). No se pudo precisar si los apósitos de espuma afectaron la probabilidad de cicatrización en comparación con los apósitos hidrocoloides durante un período de seguimiento corto en tres ensayos. No se conoce si hubo una diferencia en el riesgo de eventos adversos entre los grupos. También se informaron datos sobre la reducción en el tamaño de la úlcera, la satisfacción/aceptabilidad del paciente, el dolor y el coste-efectividad, aunque la evidencia se evaluó como de una fiabilidad muy baja.

Un ensayo (34 participantes), comparó apósitos de espuma y apósitos de hidrogel durante un seguimiento de ocho semanas (corto plazo). No se conoce si el apósito de espuma afectó la probabilidad de cicatrización, el tiempo hasta la cicatrización completa, los eventos adversos o la reducción del tamaño de la úlcera debido de nuevo a que la fiabilidad de la evidencia fue muy baja, debido a las limitaciones graves del estudio y a la imprecisión muy grave.

Los tres ensayos restantes (181 participantes) compararon los apósitos de espuma con apósitos básicos de contacto con la herida. Los períodos de seguimiento variaron de corto plazo (8 semanas o menos) a plazo medio (8 a 24 semanas). No se

conoce si los apósitos de espuma afectaron a la probabilidad de cicatrización comparados con los apósitos básicos de contacto con la herida a corto-medio plazo, tampoco el periodo hasta la cicatrización completa a medio plazo, ni los eventos adversos a plazo medio. De nuevo hubo limitaciones graves a muy graves de los estudios e imprecisión. También se informaron datos sobre la reducción del tamaño de la úlcera, la satisfacción/aceptabilidad de los pacientes, el dolor y el coste-efectividad aunque nuevamente, la evidencia se consideró de fiabilidad muy baja.

Ninguno de los ensayos incluidos informó la calidad de vida ni la recurrencia de úlceras por presión.

En conclusión, no se conoce si los apósitos de espuma son clínicamente más efectivos para el tratamiento de las UPP.⁵¹

1.2.2.4.3 Ketamina

La ketamina a nivel central y en dosis sub-anestésicas actúa antagonizando los receptores de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) situados en la médula espinal. A nivel periférico estos receptores NMDA se encuentran también en las terminaciones nerviosas sensoriales aferentes.⁵² Cabe destacar que en la inflamación producida en las UV produce una liberación de glutamato que puede activar estas pequeñas vías sensoriales aferentes, causando dolor.⁵³

En una revisión sobre el uso tópico de ketamina a nivel periférico como analgésico, Sawyok observó que cuando se aplica de manera tópica, se obtienen altas concentraciones locales de ketamina que de otro modo no podrían lograrse. Esta alta concentración local permite revelar otros mecanismos de acción de menor afinidad, como es la unión de ketamina a receptores de opioides, recaptación de monoaminas, receptores muscarínicos, receptores colinérgicos nicotínicos, de dopamina, de serotonina y canales iónicos.⁵²

En otro estudio se reporta un caso de una paciente de 54 años que presentaba UPP. Se elabora ketamina en gel a diferentes concentraciones sobre cada UPP. Comenzaron aplicando gel de ketamina al 5% dos veces al día en cada úlcera, seguido de ketamina al 10% y al 15% durante 132 días y observaron la reducción de opioides administrado a la paciente. Concluyen que la concentración más eficaz de ketamina para conseguir una mayor administración de opioides, fue la del 15% sin observarse ningún evento adverso tanto a nivel sistémico como local.⁵⁴

I.3 Empleo de los éteres y sus derivados halogenados: Contexto histórico.

I.3.1 Orígenes del éter.

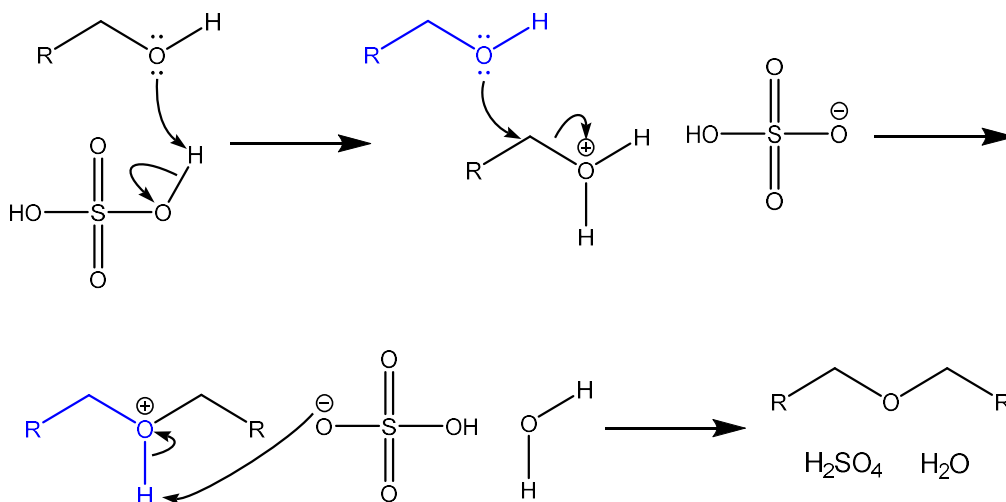


Figura 8. Obtención de éter a partir de ácido sulfúrico y alcohol. Imagen elaborada por Juan Miguel López Expósito

Aproximadamente en 1540 Valerius Cordus describió por primera vez de forma fehaciente la obtención de éter a partir de ácido sulfúrico y alcohol (Figura 8).⁵⁵ Aunque el nombre de éter como tal se atribuye a August Siegmund Frobenius en 1730.⁵⁵

El éxito de haber empleado por primera vez el éter como anestésico recae sobre Morton, en Boston.^{56,55} Sin embargo existen comunicaciones previas sobre el empleo de éter en diferentes situaciones⁵⁵, con especial énfasis en la actuación de William Crawford Long, quien ya la había empleado varios años antes de que la famosa exhibición en Boston tuviese lugar, pero por diversos motivos no lo comunicó.^{56,55} Entodocasofue un descubrimientomuycelebrado, "the discovery of discoveries of the nine teenth century, and one of the greatest blessings to suffering humanity".⁵⁷ Eso sí, dados los tiempos que corrían el procedimiento en sí entrañaba riesgos vitales,⁵⁸ y los fallecimientos atribuidos al éter han continuado comunicándose al menos hasta 1978.⁵⁹

I.3.2 ¿Porqué fueron desarrollados los derivados del éter?

Sencillamente porque el éter, explota. ⁶⁰ Como anécdota, entre los bebedores de éter del norte de Irlanda en la segunda mitad del siglo XIX se comenta que hubo gente que se autoinflamó tras beber éter porque encendieron una pipa.⁶¹

Químicamente el éter consiste en la unión de dos grupos alquilo (iguales o distintos), estando un átomo de oxígeno unido a éstos. Los grupos alquilo pueden

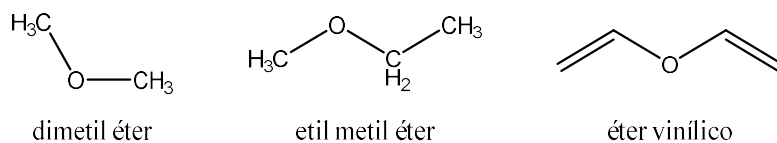


Figura 9. Representación de algunos éteres empleados en la práctica clínica. Imagen de Juan Miguel López Expósito

ser diferentes, y de ahí surgen diferentes moléculas englobadas bajo el nombre genérico de éter que han sido empleadas en práctica clínica (Figura 9).⁶²

Más allá de conocer sus matices diferenciales, lo importante es que todas compartan una característica común, que es poseer átomos de hidrógeno en los grupos alquilo. Estos átomos de hidrógeno son los responsables de las explosiones que ha habido en quirófano y en otros ámbitos, como el vehículo que los transporta. De hecho, como curiosidad también ha sido empleado éter dietílico como combustible para motores de combustión en modelos de aviones aircraft.⁶⁰

La Tabla periódica ofreció la ingeniosa solución a este problema, que consistió en sustituir átomos de hidrógeno (valencia 1) por átomos de la columna de los elementos halogenados (valencia 1), básicamente flúor y cloro, para que así los compuestos éter derivados ya no explosionaran. Y así, se fueron obteniendo los anestésicos éteres halogenados (Figura 10).

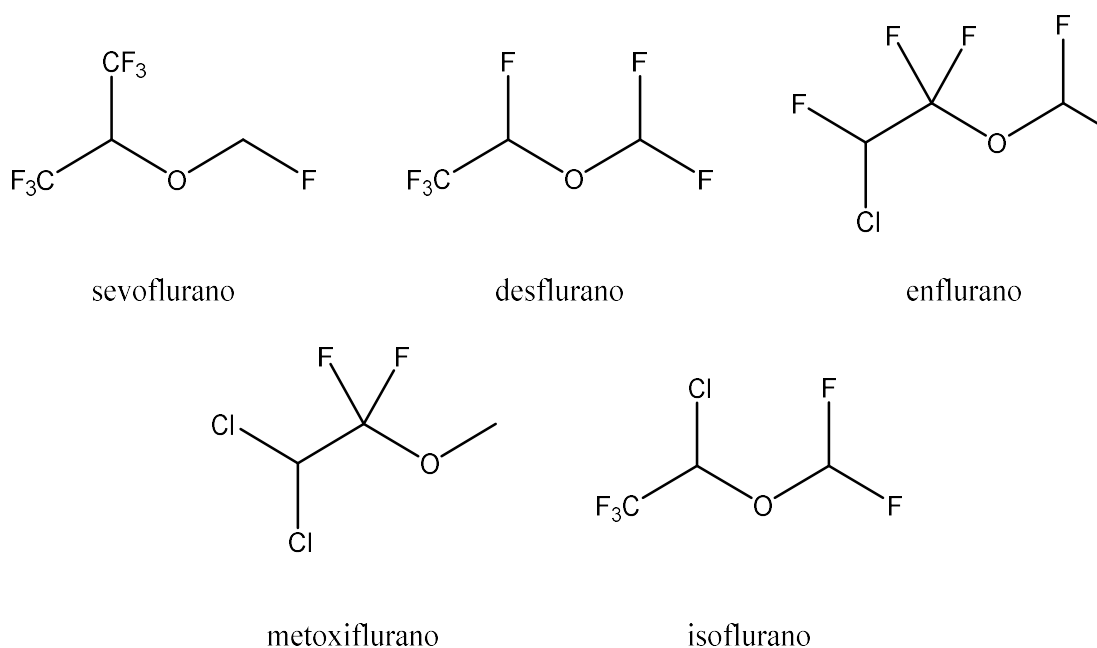


Figura 10. Representación esquemática de la fórmula química de la familia de anestésicos éteres halogenados. Imagen elaborada por Juan Miguel López Expósito

Es muy fácil recordar cuántos átomos de flúor tiene el sevoflurano, pues su nombre deriva de "seven".

I.3.3 Empleo habitual del éter o sus derivados halogenados

Se usan principalmente para lograr la hipnosis, uno de los pilares del proceso anestésico. Una característica común a esta familia de fármacos es que son líquidos volátiles a temperatura ambiente,⁶³ y esta propiedad es aprovechada actualmente para insuflarlos a través del tubo endotraqueal hasta los alveolos de los pacientes, desde donde difunden al torrente sanguíneo para alcanzar sus sitios diana, sean cuales sean.

I.3.4 Mecanismo exacto de acción del éter y sus derivados halogenados

Puede parecer sorprendente que no se conozca tras más de cien años de empleo de esta familia de fármaco. Como veremos más adelante, existen muchos experimentos que avalan diferentes hipótesis, pero no hay un mecanismo unívoco identificado, a diferencia de otros hipnóticos como el propofol⁶⁴ o las benzodiazepinas.⁶⁵

I.3.5 ¿Qué usos alternativos se han descrito para el éter y sus derivados halogenados?

Partiendo de la base de que el empleo tradicional consiste en la administración por vía inhalatoria para lograr hipnosis de los pacientes, las alternativas pueden ser tanto en el desarrollo de otras vías de administración para lograr el efecto hipnótico, como en la búsqueda de aplicaciones clínicas diferentes de la hipnosis en el contexto anestésico.

I.3.6 Otras vías de administración diferentes a la vía inhalatoria

I.3.6.1 Vía rectal

El modo de empleo consiste en la introducción por vía rectal de éter disuelto en formulaciones lipídicas. En diferentes comunicaciones pueden observarse diferentes volúmenes y mezclas. No para hipnosis sino para tratar la "whooping-cough" (también conocida como "Pertussis", una infección bacteriana contagiosa originada por *Bordetella Pertussis* que cursaba con síntomas gripales), Mason aplicaba por vía rectal 6 mL de éter al 40% diluido en aceite de oliva.⁶⁶ Elgood diluía éter con aceite de oliva en iguales cantidades y aplicaba un dracma (3,5944 gramos) por cada año de vida en niños.⁶⁶ Este autor también describe que el éter aparece en el aliento a los cinco minutos después de haberlo administrado como enema y puede ser detectado durante las siguientes 24 horas.⁶⁶

1.3.6.2 Vía oral

En Irlanda especialmente, se hizo un abuso de éter metílico bebido para uso "recreativo" y también como vigorizante-estimulante para gente sana, desde 1842 y duró varias decenas de años la costumbre.⁶¹

Hay casos descritos de autólisis de anestésicos halogenados, en general de personal sanitario que tiene acceso a estos anestésicos en quirófano. Halotano, ya causó varias muertes tras su ingestión, sin relacionarse al uso de otros fármacos.^{67,68,69,70,71} También existen casos asociados a la ingesta oral de éteres halogenados como isoflurano, donde la depresión respiratoria asociada a estos fármacos tras la ingestión fue el causante de las muertes.^{72,73}

1.3.6.3 Vía parenteral intravenosa

La invención de la aguja hipodérmica en 1853 por el Dr. Alexander Wood⁷⁴ permitió el desarrollo de la anestesia intravenosa, y el éter no escapó a esta moda.⁵⁵

Tan precozmente como en 1909 ya se describen formulaciones de éter en salino fisiológico,^{55,56,75} aunque posteriormente dejó de emplearse debido a complicaciones tales tromboflebitis y hemólisis.⁷⁵

Hay experimentos en animales con formulaciones lipídicas de éteres como sevoflurano al 8%, apto para ser inyectado por vía intravenosa y producir efecto hipnótico,⁷⁶ y también en este sentido con isoflurano al 15%.⁷⁷ Si esta nueva ruta prospera habría que replantearse la denominación de anestésicos inhalatorios para esta familia.

1.3.6.4 Vía parenteral intramuscular

Audrin trató desde 1914 la tos ferina con inyecciones intramusculares de 1-2 mL de éter cada 8 h.⁶⁶ Panayotatou inyectaba intraglúteo de 1,5 a 3 mL de éter en días alternos, al igual que hacía Mason⁶⁶. El propio Elgood lo aplicaba por vía intraglútea inyectando 5-10 "minims" (entre 0,3 y 0,6 mL) del éter ordinario para la anestesia⁶⁶.

1.3.6.5 Vía parenteral subcutánea

Elgood afirma que la costumbre para tratar la tos ferina ha sido inyectar éter intramuscularmente o por vía subcutánea, pero no desarrolla información sobre esta vía, sólo dice que ambas causan rechazo por dolor, especialmente entre niños.⁶⁶

Fassoulaki *et al* realizaron un estudio en 31 voluntarios sanos donde se les inyectaba de manera subcutánea isoflurano o agua en los antebrazos. Entonces se probó la respuesta de ambos antebrazos a un estímulo mecánico y a un estímulo eléctrico, revelando una disminución importante en la escala analgésica EVA en el antebrazo

inyectado por isoflurano y, por lo tanto, sugiriendo que isoflurano podría tener un efecto analgésico en los tejidos periféricos.^{78,79}

1.3.6.6 Vía espinal intratecal

En un modelo *in vivo* se halló que la inyección intratecal de isoflurano líquido producía un notable efecto inhibitorio de los reflejos a estímulos dolorosos provocados en las ratas de experimentación.⁸⁰

En otro experimento *in vivo*, en este caso realizado en perros, la inyección intratecal de sevoflurano puro produjo bloqueo motor y sensitivo completo de manera dosis dependiente en el rango de las 3 dosis empleadas (0,05-0,075-0,1mL/kg) en los 5 perros estudiados, efectos que fueron completamente reversibles.⁸¹

1.4 Usos tópicos del éter y sus derivados halogenados

1.4.1 Uso antimicrobiano

Asculai afirmó que algunos derivados del éter están clasificados dentro del grupo de los detergentes y dentro de ellos algunos pertenecen a la familia de los surfactantes no iónicos, los cuales poseen la capacidad de disolver las membranas lipídicas;⁸² si bien es cierto que los compuestos éter que él emplea tienen un extremo hidrofílico y otro lipofílico y ninguno es de los éteres que se emplean como anestésico, por lo que sus afirmaciones deben de tenerse en cuarentena. Ahora bien, en caso de confirmarse, resulta interesante que ese sea el mecanismo de acción, porque es inespecífico y permite acabar con todo tipo de infecciones, incluidas las infecciones por gérmenes multirresistentes, y evita la presión antibiótica.

En el trabajo de Gwatkin se afirma que la adición de éter a una suspensión de *Brucella spp* acabó con los gérmenes, en concreto en una relación 1:12 (una parte de éter y 12 de la suspensión de cultivo de *Brucella spp*).⁸³

Se conoce que *in vitro* existen virus muy sensibles al efecto del éter mientras que otros son muy resistentes. Andrewes estudió una gran cantidad de virus expuestos a etil éter al 20% y los clasifica en una tabla.⁸⁴ Afirmó que la hipótesis de que los virus que contengan más lípidos en la membrana serán más susceptibles al éter, no concuerda con sus resultados.

Corey et al estudió *in vivo* el efecto de algodones empapados en éter que aplica varias veces al día sobre las lesiones, y no encuentra mejoría respecto a suero;⁸⁵ aunque no se tiene en cuenta que el método de aplicación entregue una cantidad de éter significativa.

Farrell estudió la capacidad antivírica del éter en herpes, comenta que a sus pacientes se les controlan las vesículas muy pronto, y acepta la hipótesis de que *in vitro* el éter destruye al virus mediante una acción sobre las envolturas del virus.⁸⁶ Sin embargo, en un ensayo doble ciego controlado con placebo llevado a cabo por Guinan y en el que trata herpes labial con éter o placebo, no encontró diferencias en los resultados víricos ni en cuanto a reducción del dolor entre grupos. Además indicó que la sensación de mejoría de la mayoría de pacientes en cuanto a las lesiones, parecía obedecer a un efecto placebo.⁸⁷ Ellos dicen que no conocen estudios que avalen la afirmación de que el éter atraviesa bien la piel, lo cual es muy buena crítica; sí están de acuerdo en que destruye la envoltura lipídica del virus maduro.⁸⁷

Parece controvertido este tema de si esta molécula tiene efecto antivírico o no, quizá esté en relación con cómo aplicaban el éter.

En una traqueostomía infestada por miasis, la aplicación de una cantidad moderada de éter produjo la salida de unas 30 larvas.⁸⁸

Se ha sugerido también el efecto antimicrobiano de la irrigación directa de sevoflurano sobre úlcera sobre-infectada por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente,⁸⁹ habiéndose observado también un efecto bactericida *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonasaeruginosa* y *Escherichiacoli*.⁹⁰

Por otro lado, estudios *in vitro* han demostrado también un excelente efecto antifúngico del isoflurano.^{91,92}

Viachaslau M. et al evaluaron concentraciones pertinentes de isoflurano sobre la morfogénesis y crecimiento de *Candida albicans*, observaron un efecto inhibitorio sobre la formación de hifas de este hongo.⁹¹

1.4.2 Uso como analgésicos tópicos

Distaso afirmó que la aplicación sobre una herida de una gasa empapada de éter produce irritación en la piel circundante de la herida, además de un efecto antimicrobiano y cicatrizante.⁹³ Existen experiencias similares con la aplicación de irrigaciones tópicas de sevoflurano en las heridas.⁹⁴

Corey, por su parte, dice que la aplicación de algodones empapados en éter sobre las heridas de herpes simple producía un dolor urente que en las mujeres las hacía llorar, y que los hombres toleraban mejor pero definían como peor que la enfermedad; no obstante, la aplicación del algodón se mantenía hasta que aparecía efecto analgésico local, luego sí define este efecto.⁸⁵

Farrell también aplica un algodón empapado en éter puro, y describe una que-
mazón inicial seguida por un alivio inmediato del dolor de las lesiones por her-
pes;⁸⁶ comenta que los primeros en estudiar esto fueron Nugent y Chou⁹⁵ y Pasricha
et al⁹⁶ y que Sabin realiza una buena revisión del tema.⁹⁷ Farrell fue más allá y
afirmó que el éter penetra fácilmente la epidermis para producir un efecto analgésico
local⁸⁶, pero no aporta pruebas de ello.

Sin embargo, Guinan no encuentra diferencias en cuanto a la reducción del dolor
aplicando éter o placebo en lesiones herpéticas labiales.⁸⁷

Fassoulaki et al aplicaron isoflurano, halotano y sevoflurano de manera subcutánea
en los antebrazos de voluntarios sanos y hallaron un efecto analgésico a nivel pe-
riférico.⁷⁸ Este modelo de aplicación no aporta ventajas sobre la crema EMLA, pero
trabajando sobre un modelo de administración subcutánea en ratas, Chuet al.⁹⁸ ob-
servaron un efecto analgésico periférico cuya intensidad era dosis dependiente.
Desde el punto de vista histológico, inyectar una sustancia a nivel subcutáneo es
análogo a irrigarla sobre el lecho de una herida en la cual la piel está ausente, y no
puede ejercer efecto barrera y deja expuestas las terminaciones nerviosas libres.

Recientemente, metoxiflurano se comercializó por primera vez por vía inhalatoria en
un dispositivo de fácil administración por parte del mismo paciente (Penthrox®) como
analgésico. En el Reino Unido y Europa, ha sido aprobado para el alivio
del dolor traumático moderado a severo en pacientes adultos conscientes que acu-
den a los servicios de urgencias.⁹⁹ En Australia y Nueva Zelanda se lleva utilizando
durante estos los últimos 30 años.^{100,101} En el año 1966 ya se empezaba a demostrar
el efecto analgésico de metoxiflurano, cuando el efecto analgésico se extendía du-
rante el periodo postoperatorio, reduciendo la necesidad de uso de narcóticos.¹⁰²

Gerónimo Pardo et al, fue el primer documento publicado que describía el empleo
de sevoflurano tópico como analgésico sobre UV, con resultados prometedores.⁹⁴

1.4.3 Uso como procicatrizantes

Distaso y Bowen afirmaron que las irrigaciones con un litro de éter al 2% sobre
heridas infectadas o el baño durante 20 minutos diarios originan la aparición rápida
de tejido de granulación (a menudo en seis horas) y sangrado precoz de la superfi-
cie de la herida, y tras ello la herida reepiteliza.⁹³ Ellos no tuvieron duda de que el
éter poseía propiedades procicatrizantes, si bien fueron cautos y ya entonces indi-
caron que sus notas carecían de una base científica sólida al no tener controles.

Se puede leer del bálsamo de Schostacovsky, de origen ruso, en una entrada del
cubano Jaime Humberto González Tuero, en la que afirmó que es éter polivinilbutíli-

co; que tiene efecto estimulante sobre la cicatrización en piel y mucosas, así como una acción analgésica local, impidiendo la multiplicación de microorganismos, y con utilidad en la curación de heridas, úlceras crónicas, quemaduras de la piel, aftas, úlceras gástrica y duodenal.¹⁰³

Con respecto al uso de sevoflurano tópico sobre UV crónicas, también han ido surgiendo buenos trabajos que apuntan hacia resultados favorables en este sentido.^{89,94,104}

1.4.4 Otros usos tópicos

1.4.4.1 *Uso en peritonitis*

En la época pre-antibiótica la mortalidad por peritonitis era muy elevada. Hay una reseña en BMJ que comunica en la revista "Revue medicale de la Suisse romande" sus experiencias favorables en el empleo de éter para lavar los intestinos y luego irrigado directamente al peritoneo antes de cerrar, y empleo también a través de tubos de drenaje, lo cual crea distensión dolorosa. Los pacientes aquejan dolor tipo meteorismo (paso de líquido a gas con la temperatura corporal y distensión dolorosa abdominal, si bien transitoria) y quedan somnolientos (por absorción sistémica del éter).¹⁰⁵ En esa comunicación mencionan a Aubray, que irrigó hasta un litro de éter puro dentro de la cavidad peritoneal pero no comentó nada sobre sus efectos adversos, sólo que el paciente con peritonitis generalizada se curó.

Un inciso reseñable en cuanto a la toxicidad de los anestésicos inhalados halogenados éter es la experiencia de Levine et al. en la cual inyectaron vía intraperitoneal halotano, isoflurano, metoxiflurano y sevoflurano con el objetivo de llevar a cabo la anestesia en ratas y medir la toxicidad local de cada anestésico volátil halogenado. Llegaron a la conclusión de que halotano, isoflurano, metoxiflurano produjeron toxicidad local: fibrosis de hígado, bazo, epiplón y superficies del diafragma. Sevoflurano no ocasionó ninguna lesión.¹⁰⁶

Es de remarcar en este estudio, que los éteres halogenados con átomos de Cloro (halotano, isoflurano, metoxiflurano) fueron los responsables de la toxicidad local. Sin embargo, sevoflurano, cuya estructura molecular sólo cuenta con átomos de Flúor como halógeno, fue el único que no produjo toxicidad local.

1.4.4.2 *Uso como disolventes*

Aragona et al citan a Gategno como autor de un caso de cistitis por éter introducido para disolver el balón de la sonda,¹⁰⁷ describió que primero había que rellenar la vejiga con suero salino, introducir 0,5mL de éter en la luz del balón, retirar el catéter tras disolución del balón, y lavar inmediatamente la vejiga.

En 1891, ya hubieron evidencias del empleo de éter etílico como disolvente de litiasis biliares.¹⁰⁸ Para esta necesidad fue preciso inyectar el éter a través de un tubo en T, y es un procedimiento lento en el tiempo que tenía defensores y detractores.¹⁰⁹ Best presentó una revisión del tema y sus propios pacientes y afirmaron que 1 mL de éter etílico líquido representa un volumen de 224 mL de vapor, y atribuye el efecto beneficioso, además de a la disolución de la piedra, al efecto de presión que ejerce ese gas; y que es doloroso, añade.¹⁰⁹ Este empleo es interesante para mostrar su capacidad disolvente, pero la aplicación clínica ya no tiene cabida porque no es comparable con la rapidez de evacuación de litiasis obtenida con medios actuales como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

El éter dietílico fue empleado como solvente de diversos AINEs en un ensayo para controlar el dolor de la neuralgia herpética.¹¹⁰ Los autores afirmaron que el éter carecía de actividad analgésica intrínseca, pero que les sirve de vehículo solvente y además les ayuda a limpiar la grasa cutánea.

El éter dietílico ya se empleaba en la segunda mitad del siglo XIX como disolvente en farmacia, y para extraer grasas y aceites de varias sustancias.¹¹¹

1.4.4.3 Anestésicos éteres halogenados.

Los anestésicos líquidos volátiles halogenados utilizados en anestesiología incluyen agentes como el halotano y el enflurano, que más recientemente han sido sustituidos por otros como el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano, con menor acumulación en los tejidos y mejor tolerados por el sistema cardiovascular.

La naturaleza, el número y la posición de este halógeno condicionan las propiedades farmacocinéticas, los efectos y la toxicidad de dichos agentes. En su globalidad, los agentes halogenados y sobre todo los más recientes, se caracterizan por un alto índice terapéutico asociado a una baja toxicidad sistémica.

En la actualidad, el desflurano y el sevoflurano son los dos agentes halogenados que se administran con mayor frecuencia por su mayor seguridad.¹¹² Podemos observar la combinación de cloro y flúor en las moléculas de los éteres halogenados (Figura 10).

1.5 Sevoflurano.

1.5.1 Farmacología básica

El Sevoflurano, derivado fluorado del metil-isopropil-éter (fluorometil-1, 1, 1, 3, 3,3-hexafluoro- 2-propiléter) es un compuesto con una alta seguridad clínica avalado por múltiples estudios.¹¹³

Anestésico	Óxido nítrico	Halotano	Metoxiflurano	Enflurano	Isoflurano	Desflurano	Sevoflurano
Año de introducción clínica	Entre 1840 y 1850	1956	1960	1966	1969	1990	1981
Estructura química	$\begin{array}{c} \text{N} \equiv \ddot{\text{N}} - \ddot{\text{O}} \\ \updownarrow \\ \ddot{\text{N}} = \ddot{\text{N}} = \ddot{\text{O}} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Br} \\ \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CF}_3 \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{F} \\ \quad \\ \text{CF}_3 \quad \text{H} \end{array}$
Peso molecular	44	197,4	165	184,5	184,5	168	200,1
Punto de ebullición (°C)	-88,5	50,2	104,8	56,5	48,5	22,8	58,6
Densidad (g/ml)	$1,84 \times 10^{-3}$	1,86	1,42	1,52	1,5	1,45	1,5
Presión de vapor (mmHg)	43,88	243	22,5	175	238	664	157
Coefficiente de distribución aceite/gas a 37 °C	1,3	197	950	98,5	90,8	19	47-54
Coefficiente de distribución sangre/gas a 37 °C	0,47	2,5	12	1,9	1,4	0,45	0,65
CAM (% atm/mmHg) [†]	104/800	0,75/5,7	0,2/1,52	1,58/12	1,28/9,7	6/45,6	2,05/15,6
CAM-despertar [†]	71/540	0,41/3,21	0,081/0,62	0,51/3,88	0,43/3,27	2,4/19	0,63/4,79

Los coeficientes de distribución proceden de las referencias 2-6 de la bibliografía.

Los valores de la CAM y la CAM-despertar proceden de las referencias 2, 8-11 y 38 de la bibliografía.

*Las propiedades se miden a la temperatura (20 °C) y a la presión (1 atm) de referencia, salvo que se indique lo contrario.

[†]La CAM es la concentración alveolar mínima para sujetos de aproximadamente 40 años de edad.

Tabla 3. Estructuras químicas y propiedades de los anestésicos inhalatorios. Extraída del libro de texto "Miller's Anesthesia. 8th ed. 2014"

I.5.2 Farmacocinética.

El sevoflurano es un derivado halogenado del éter que sufre una metabolización del 5%. Entre el 95-98% de sevoflurano inhalado es eliminado a través de los pulmones y un 2-3% a través del riñón en forma de metabolitos no activos.¹¹⁴ La mayor parte del fluoruro se fija al hueso, y una pequeña cantidad se elimina por el riñón. La concentración de fluoruros séricos puede sobrepasar valores de 50 μ moles/L sin toxicidad asociada.¹¹⁵ En el caso de sevoflurano hay controversia ya que la biotransformación es hepática (Figura 11) y no intrarrenal, crucial para este efecto nefrotóxico.¹¹⁶

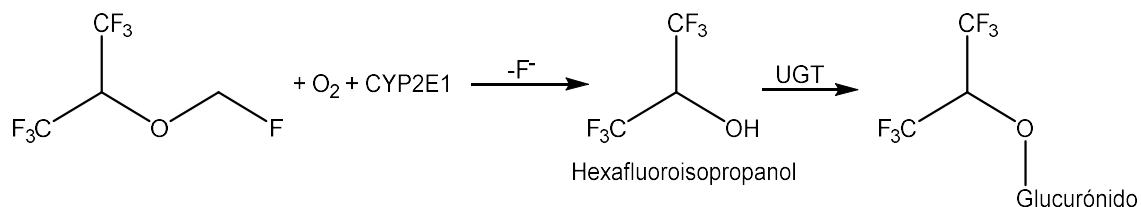


Figura 11. Oxidación metabólica del sevoflurano. El CYP2E1 cataliza la desfluoración de fase 1 del sevoflurano, con lo que forma hexafluoroisopropanol. La glucuronización de fase 2 es catalizada por la uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasa (UGT).

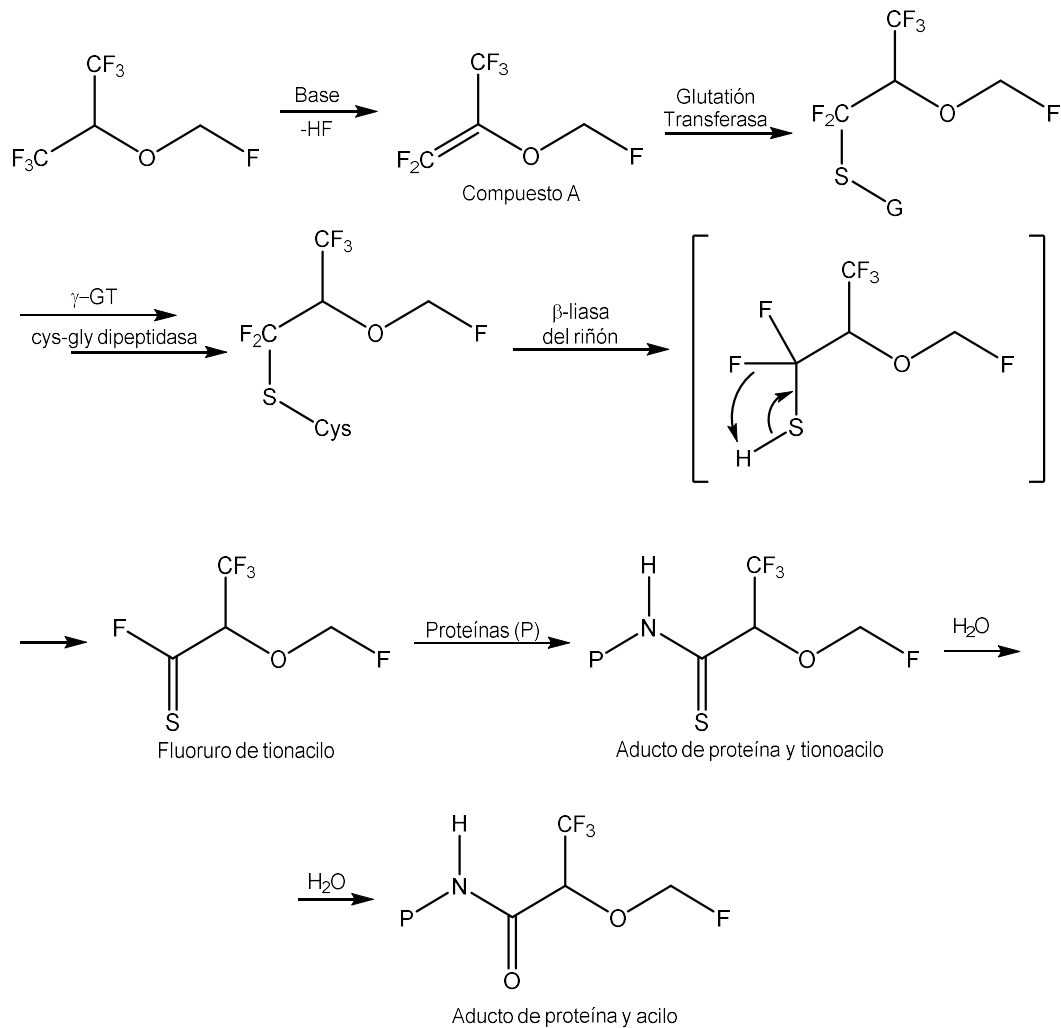


Figura 12. El sevoflurano se degrada a compuesto A en presencia de una base fuerte en algunos materiales que absorben CO₂. El compuesto A no es en sí mismo nefrotóxico, pero sufre una S-conjugación con el glutatión en el hígado.

En la anestesia clínica no se han descrito casos de toxicidad renal por producción de fluoruro inorgánico. Sevoflurano se degrada a haloalcano llamado compuesto A en presencia de absorbentes de dióxido de carbono secos como la cal sodada que contengan bases fuertes como hidróxido de sodio (NaOH) e hidróxido de potasio (Figura 12).¹¹⁷

El compuesto A no es en sí mismo nefrotóxico, pero sufre una S-conjugación con el glutatión en el hígado. En el riñón, otros pasos metabólicos adicionales producen un conjugado de compuesto A y S-cisteína que es metabolizado por la β -liasa a un reactante fluoruro tionoacilado que se cree que daña proteínas esenciales para la función renal. Los seres humanos poseen muy baja actividad β -liasa, lo que explica, supuestamente, que no se haya descrito nefrotoxicidad en pacientes.¹¹⁷

El coeficiente de distribución sangre/gas (I_s/g) de sevoflurano es de 0,65 (Tabla 1). El coeficiente de distribución cerebro/sangre ($I_{\text{cerebro/sangre}}$) es de 2,4. En estado de equilibrio, definido por una presión parcial de sevoflurano igual en todos los compartimentos, un volumen de sangre contiene 0,65 veces la cantidad de sevoflurano que el mismo volumen de gas alveolar, mientras que un volumen de tejido cerebral contiene 2,4 veces la cantidad de sevoflurano que contiene el mismo volumen de sangre.

La distribución y la eliminación del fármaco es multicompartmental, afectando a: pulmones, tejidos muy bien irrigados (incluyendo el hígado), músculos, grasa adyacente a órganos bien irrigados y grasa periférica.

Tras finalizar la aplicación de sevoflurano (fase temprana) la vida media del mismo es de $9,47 \pm 4,46$ minutos. Mientras que en la fase tardía la eliminación es de 2 horas a 5 días.¹¹⁸

1.5.3 Farmacodinamia.

1.5.3.1 Sistema cardiovascular y respiratorio.

Los efectos cardiovasculares clásicos de los anestésicos volátiles se consideran efectos secundarios perjudiciales e indeseables que limitan su uso seguro en el paciente en estado crítico. En términos generales, todos los anestésicos volátiles producen una reducción de la contractilidad miocárdica, de la resistencia vascular sistémica y la precarga cardíaca y una vasodilatación generalizada con la consiguiente reducción de la presión arterial media.¹¹⁹

Por el contrario, los anestésicos inhalatorios pueden proteger al corazón contra la isquemia y la lesión por reperfusión, probablemente mediante mecanismos antioxidante, antiinflamatorios y/o de precondicionamiento.¹²⁰ Los anestésicos volátiles como sevoflurano pueden imitar los firmes efectos cardioprotectores del precondicionamiento. El concepto de precondicionamiento data desde 1986, cuando Murry y colaboradores observaron que en el corazón, períodos breves de isquemia y posterior reperfusión protegían del daño isquémico disminuyendo hasta en un 25% el tamaño del infarto.¹²¹ Aunque sin aclarar por completo, los probables efectores finales del precondicionamiento anestésico cardíaco son la activación del canal de potasio dependiente de Adenosin Trifosfato (ATP) sarcolémico y supuesto mitocondrial, con activación y aumento de formación de radicales libres y óxido nítrico. El postcondicionamiento sin embargo, es la reperfusión tras una oclusión de arterias coronarias es una espada de doble filo: es obvio que se requiere para salvar el miocardio isquémico, pero también contribuye a daño ulterior.¹²² Fue en 1972, cuando

Buckberg et al. sugirieron por primera vez que la modificación de las condiciones de reperfusión reduce de forma favorable el daño que ocurre cuando se restaura el flujo sanguíneo coronario. Se demostró posteriormente que la exposición a concentraciones equivalentes de isoflurano, sevoflurano y desflurano antes de la reperfusión precoz y durante esta producían reducciones casi idénticas en el tamaño del infarto de miocardio en ratones, lo que indica que la magnitud del postcondicionamiento era muy parecida entre los anestésicos volátiles modernos.¹²³

Los anestésicos inhalatorios tienen también efectos importantes en el sistema respiratorio. Todos los anestésicos volátiles producen depresión respiratoria dosis dependiente, incluso a concentraciones sub-anestésicas.¹²⁴

1.5.3.2 Sistema nervioso.

Todos los agentes halogenados disminuyen el consumo cerebral de oxígeno y glucosa, al mismo tiempo que reducen la actividad eléctrica y, por dicha razón, se consideran neuroprotectores cerebrales.¹²⁴

1.5.3.3 Sistema renal.

A nivel renal se ha comprobado que no modifica el flujo sanguíneo renal, siempre y cuando la tensión arterial media se mantenga por encima de 70 mmHg. La nefrotoxicidad del sevoflurano se ha observado sólo en animales de experimentación.¹²⁵

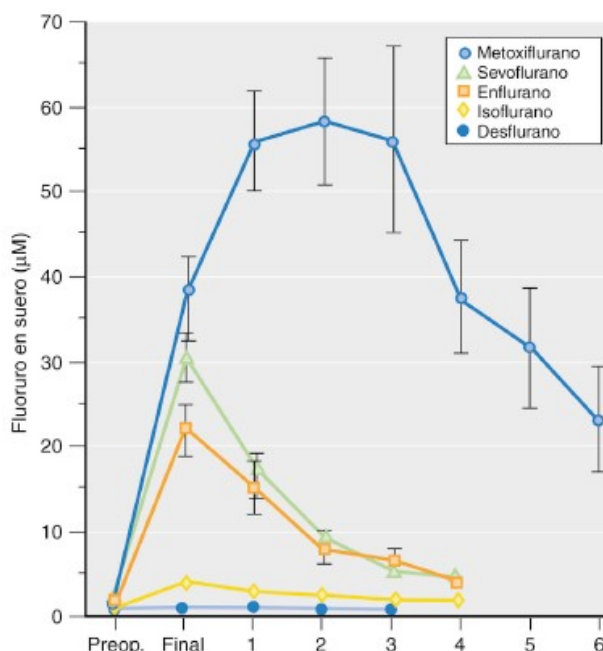


Figura 13. La exposición al fluoruro inorgánico sérico (F⁻) antes y después de la anestesia con metoxiflurano es mucho mayor que con otros anestésicos. Los puntos representan las mediciones de F⁻ en suero (media ± DE) de múltiples pacientes. Tras una anestesia con metoxiflurano de 2-3 CAM-horas, el F⁻ se eleva durante la administración del fármaco y tras el final de esta, con valores máximos por encima de 60 mmol/l en los días 2 y 3 tras la anestesia, y después descendiendo lentamente, permaneciendo elevada durante más de 1 semana. La anestesia con sevoflurano (3,7 CAM-horas) produce un pico precoz de concentración de F⁻ con un valor medio de 31 mmol/l, que descende a lo largo de 3 a 4 días. La anestesia con enflurano (2,7 CAM-horas) produce un pico precoz medio de 22 mmol/l que descende en 3-4 días. El isoflurano y el desflurano producen elevaciones pequeñas y despreciables de las concentraciones de F⁻ en suero. Únicamente el metoxiflurano se asocia a toxicidad renal por fluoruro.

1.5.4 Mecanismo de acción

Como ya comentamos anteriormente, no existe un mecanismo de acción unívoco para estos anestésicos éteres halogenados. Con lo que académicamente, se podría dividir en:

1.5.4.1 Anestésico general

Produce un efecto depresor dosis-dependiente del metabolismo cerebrovascular, así como cerebrosodilatación, supresión de los potenciales evocados somatosensoriales y facilita la capacidad de respuesta del flujo de sangre cerebral a los cambios de presión arterial de CO₂.¹¹²

Inhibe de los canales de Na⁺ por dos mecanismos:

- Supresión independiente del potencial de reposo o de apertura de los canales.
- Hiperpolarización voltaje-dependiente.

La supresión de los canales de sodio puede producir una elevación de umbral de activación neuronal.¹²⁶ Los anestésicos volátiles, a concentraciones terapéuticas, han demostrado elevar el umbral del potencial neuronal.¹²⁷

1.5.4.2 Analgésico central

Sevoflurano podría reducir el potencial de acción de la motoneurona en respuesta a la activación repetitiva de la neurona aferente nociceptiva. Además de bloquear la transmisión del estímulo doloroso mediante la potenciación de los neurotransmisores inhibitorios del receptor Ácido Gamma-Amino-Butírico tipo A(GABA_A), puede también modular algunos canales de K⁺ y deprimir el reflejo motor nociceptivo por una acción antagonista sobre los receptores de los neurotransmisores excitatorios Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropionato(AMPA) y N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Todos estos efectos además son dependientes de dosis y de la duración a la exposición de sevoflurano.^{128,129,130}

1.5.4.3 Analgésico periférico

Clásicamente se ha considerado que los anestésicos éter halogenados inhalados carecían de efecto analgésico a nivel periférico.

Los trabajos de experimentación que sustentan la creencia de esta teoría y que han estudiado el posible efecto analgésico periférico de los anestésicos éter halogenados se pueden dividir en:

- 1- Varios experimentos en los que voluntarios sanos inhalaron dosis subanestésicas de anestésicos halogenados durante breves períodos de tiempo

y fueron sometidos a diversos estímulos dolorosos cutáneos. En uno de estos trabajos¹³¹ los voluntarios sanos inhalaron durante 20 minutos y a una concentración alveolar mínima (CAM) de 0,2 varios anestésicos inhalatorios, entre los que estaban incluidos los derivados del éter metoxiflurano, isoflurano, enflurano, y sevoflurano.

- 2- En otro experimento los voluntarios sanos inhalaron isoflurano a concentraciones sub-anestésicas (entre 0,10 y 0,26%) durante un tiempo indeterminado.¹³²

Clásicamente se ha considerado que esta familia de anestésicos halogenados carece de efecto analgésico periférico porque los tratados y manuales de anestesia se han basado en los experimentos realizados mediante administración inhalatoria en lugar de los experimentos realizados mediante administración directa al neuroeje.¹³³

A tenor de los nuevos conocimientos, finalmente parece razonable pensar que existe acción de la analgesia a nivel periférico.⁹⁴ Aunque siga sin esclarecerse el mecanismo de acción por el cual se bloquea la transmisión del estímulo del dolor tras la aplicación tópica de este anestésico, es de esperar que en el futuro este aspecto sea modificado también en los nuevos tratados de anestesia.

1.5.4.4 Vasodilatador Periférico

Los efectos vasculares de los anestésicos volátiles son multifactoriales y específicos de tejidos, aunque se desconocen los mecanismos celulares exactos.¹³⁴ La vasodilatación periférica depende de efectos vasodilatadores directos independientes del endotelio en las células musculares lisas y de efectos indirectos en los que intervienen el sistema nervioso simpático y el endotelio vascular. El mecanismo de estos efectos comprende efectos específicos de fármaco en la liberación presináptica de noradrenalina, inhibición de la entrada de Ca^{2+} en el músculo liso a través de canales de Ca^{2+} tipo L, activación de los canales hiperpolarizantes de trifosfato de adenosina (ATP) sensible al K^{+} (K-ATP) y de K-Ca y factores dependientes de endotelio como la producción de óxido nítrico.¹³⁵

1.5.5 Toxicidad sistémica

1.5.5.1 Toxicidad sistémica para el paciente

Anteriormente, ya se describió la toxicidad de sevoflurano a nivel cardiovascular, respiratorio y renal. A destacar: reducción de la contractilidad miocárdica y una vasodilatación generalizada con la consiguiente reducción de la presión arterial media,¹¹⁹ depresión respiratoria.¹²⁴ A nivel renal únicamente metoxiflurano está relacionado con toxicidad renal por iones fluoruro.¹²⁵

1.5.5.2 Toxicidad sistémica para el personal

Ya se ha hecho referencia a que sevoflurano es un líquido volátil a temperatura ambiente. Bien pues la fracción volatilizada puede ser inhalada tanto por el paciente como por el sanitario que lo aplica, de modo que estarían expuestos a sufrir los efectos descritos con la inhalación de gases anestésicos en quirófano, principalmente malestar general, náuseas o cefalea e irritabilidad.¹³⁶

En un quirófano, durante la inducción de este gas anestésico a través de una máscara facial, los profesionales de la salud están expuestos a un breve pero inevitable pico de sevoflurano.¹³⁷ La exposición al gas es considerablemente menor durante fase de mantenimiento de la anestesia,¹³⁷ y es aún menor cuando las vías respiratorias están aseguradas con un tubo endotraqueal en lugar de con un dispositivo supraglótico.¹³⁸

Cabe destacar que los niveles de exposición de los profesionales de la salud a diferentes gases anestésicos no están uniformemente regulados entre países.^{137,138,139,140} España carece de regulación específica para sevoflurano.¹⁴⁰

Hasta la fecha aún no han sido estudiados los valores de exposición ambiental en una sala tras la exposición a sevoflurano irrigado sobre una herida.

1.5.5.3 Toxicidad medioambiental

Este grupo de anestésicos volátiles cuenta con normativas que limitan la exposición ambiental máxima, pero los límites de exposición son aún heterogéneos entre países. Además, en España no está regulado el límite de exposición ambiental del sevoflurano empleado como anestésico inhalatorio.^{136,141}

En 2014, la emisión en el ambiente de gases anestésicos derivados éter hidrofluorocarbonados (sevoflurano y desflurano) y clorofluorocarbonados (isoflurano) junto con el óxido nitroso, presentaban una cantidad equivalente a 3 millones de toneladas de dióxido de carbono, con un 80% de las emisiones pertenecientes a desflurano, únicamente.¹⁴²

El protocolo de Montreal apunta a eliminar progresivamente el uso de estos gases a través de la enmienda adoptada en Kigali, 2016.¹⁴³

La mayoría de los sistemas modernos de ventilación hospitalarios emanan los gases a la atmósfera exterior para evitar la contaminación del quirófano. Y nuevos dispositivos permiten la recolección, captura, reutilización o destrucción de gases. Lo cierto es que, a pesar de estos esfuerzos para minimizar la cantidad de estos gases

en el ambiente, su seguridad, beneficio, usabilidad, confiabilidad y la relación costo-efectividad aún no han sido demostradas.¹⁴⁴

Por lo tanto, acordar un enfoque estandarizado hacia la limitación del perjuicio causado por gases anestésicos presenta aún problemas obvios, a pesar de la abrumadora evidencia de su contribución al cambio climático y al efecto que esto tiene en los seres humanos.¹⁴⁵

I.6 Dimetilsulfóxido.

El dimetilsulfóxido (DMSO) (C₂H₆OS) es un disolvente polar, aprótico, poco volátil, transparente, incoloro, inodoro e higroscópico. Es miscible en agua, etanol, acetona, benceno y en numerosos disolventes orgánicos a excepción de algunos hidrocarburos. A bajas temperatura (por debajo de 18,5°C) se solidifica, pero es suficiente con llevarlo a temperaturas más altas para volver a licuarse.¹⁴⁶

Se utilizó primero como agente farmacológico en 1962 y ganó fama como analgésico y antiinflamatorio, incluyendo aquellos casos intratables por otros tratamientos.¹⁴⁹ DMSO es químicamente compatible con el sevoflurano, y con un efecto analgésico, cicatrizante y microbicida sobre una amplia gama de bacterias y hongos, incluyendo un parásito (*Trichomonas vaginalis*)^{146,147,148} tras aplicación tópica.¹⁴⁹, respondiendo a las necesidades farmacéuticas y farmacológicas.^{150,151,152,153}

El DMSO es un disolvente con un bajo perfil de toxicidad y con una extensa experiencia de uso tópico en diferentes formulaciones magistrales. No se recomienda el uso de DMSO en mujeres durante el embarazo o lactancia.¹⁵⁴

En cuanto a efectos adversos, cuando se aplica DMSO 60-90% cutáneo puede producir calor, erupción cutánea, picor, rubefacción y urticaria.¹⁵⁴

I.7 Estabilidad química de sevoflurano: Resonancia Magnética Nuclear y Cromatografía de gases acoplado a detector de ionización de llama.

Desde el desarrollo del espectrómetro Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de alta resolución en la década de 1950, los espectros de RMN han sido una herramienta importante para el estudio de productos sintéticos y naturales recién aislados de plantas, bacterias u otros organismos vivos. En la década de 1980 se produjo una segunda revolución. Donde la introducción de imanes superconductores fiables combinados con otras técnicas altamente sofisticadas y la transformación de Fourier asociada, proporcionaron al químico un método adecuado para determinar la

estructura tridimensional de moléculas muy grandes, por ejemplo, biomacromoléculas como los oligopéptidos en solución.¹⁵⁵

La RMN es la técnica de determinación estructural de moléculas por excelencia, debido a su capacidad para resolver estructuras en base a la diferente frecuencia de resonancia de los núcleos activos en función de su entorno químico. Es posible medir en RMN espectros de resonancia de cualquier núcleo con spin nuclear distinto de 0. Esta condición es cumplida por los protones (^1H) y por otros heteronúcleos, entre los que se encuentra el Flúor19 (^{19}F), presente en ciertos derivados halogenados del éter.¹⁵⁶ Así como sevoflurano, que contiene siete átomos de flúor en su estructura, la medición con RMN de los núcleos ^{19}F y ^1H es una opción ideal para el estudio de la identidad estructural de este halogenado y de cualquier producto de degradación eventual del mismo.^{157,158,159,160}

La Cromatografía de Gases (CG), es una técnica analítica útil en la separación, identificación y cuantificación de compuestos químicos en una mezcla. Se fundamenta en la diferencia de velocidades de migración de los compuestos individuales al ser arrastrados por un gas inerte a través de un tubo relleno de un material adecuado que soporta un medio líquido fijo o estacionario. Además de ser utilizado para la cuantificación de diversos compuestos químicos de rutina, tiene aplicaciones para la determinación y cuantificación de fluoruro y compuestos orgánicos fluorados.¹⁶¹

El detector de ionización por llama (FID), es un detector para cromatografía de gases que se basa en la captura de los iones producidos durante la pirolisis de analitos orgánicos en una flama. La determinación de compuestos mediante CG de flúor acoplado a FID- (CG-FID) se desarrolló en la década de 1960 con la derivación del ion fluoruro a trietilfluorosilano o trimetilfluorosilano volátiles.¹⁶² CG-FID se utiliza en la práctica clínica e investigadora para determinar el contenido total de flúor en sangre, suero, plasma y otras muestras biológicas.¹⁶³

CG-FID constituye el estándar de oro para el análisis de sustancias volátiles como el sevoflurano.^{164,165} En el caso de encontrar tales compuestos de degradación, sería factible cuantificar la cantidad de degradación mediante cualquiera de las dos técnicas, preferiblemente mediante CG.

Además, CG y RMN son técnicas analíticas recomendadas por las farmacopeas europea (PhE) y americana (USP) para estudiar la estabilidad química de fármacos, así como por las directrices de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).^{166,167,168}

Durante el desarrollo de este trabajo nos hemos centrado en estudiar en profundidad la molécula sevoflurano. Se escogió dicho fármaco para llevar a cabo nuestros estudios fundamentalmente por dos razones:

- 1- Fue el primer anestésico halogenado aplicado directamente sobre el lecho de una UV dolorosa con fines analgésicos, y publicado posteriormente por el Dr. Gerónimo Pardo.⁹⁴
- 2- En el momento de iniciar nuestro estudio, sevoflurano era el único anestésico incluido en la guía farmacoterapéutica de nuestro centro hospitalario, empleado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general.

II OBJETIVOS.

II.1 Objetivos generales

- 1.a- Evaluar la efectividadde la instilación tópica de sevoflurano en pacientes con úlceras vasculares crónicas.
- 1.b- Evaluar la seguridad.

II.2 Objetivos específicos

- 2- Evaluar la estabilidad fisicoquímica tanto de sevoflurano puro como de las dsoluciones de sevoflurano con DMSO.
- 3- Evaluar la calidad de vida de pacientes con úlceras cutáneas crónicas trata- dos con sevoflurano tópico.
- 4- Analizar la acción microbicida "*in vivo*" de sevoflurano.
- 5-Evaluar la capacidad de cicatrización de sevoflurano.
- 6- Analizar la reducción de dosis de opiáceos mayores con el uso de sevoflurano tópico.
- 7- Cuantificar la exposición ambiental durante las aplicaciones tópicas con sevo

III RESULTADOS.

Seguidamente, se describen brevemente y se anexan 8 artículos publicados, fruto del trabajo realizado para la consecución de la presente tesis doctoral:

- 1 artículo prospectivo de una cohorte de 16 pacientes reclutados en nuestra Unidad del Dolor que analiza la eficacia y seguridad de sevoflurano tópico sobre UC.
- 1 artículo donde se analiza la estabilidad físico-química de sevoflurano.
- 1 artículo que responde a una publicación de otro autor, donde se expone nuestra experiencia sobre la eficacia analgésica, cicatrizante y antimicrobiana "in vivo" de sevoflurano tópico.
- 2 casos clínicos donde se describe el uso de sevoflurano tópico en pacientes paliativos con UC neoplásicas dolorosas.
- 1 caso clínico donde se describe la eficacia de sevoflurano tópico asociado a una reducción progresiva de opiáceos hasta su abandono.
- 1 artículo donde se reclutan pacientes con UPP en nuestra Unidad de Reanimación y se analiza la eficacia y seguridad de sevoflurano tópico.
- 1 artículo que estudia la exposición ambiental de sevoflurano tras ser aplicado de manera tópica en nuestra Unidad del Dolor.

III.1 Artículo 1.

Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers

Se abordan los objetivos 1.a, 1.b, 3, 5 y 6. Se trata de un estudio prospectivo con 16 pacientes reclutados. El objetivo de este trabajo fue presentar los resultados de eficacia y seguridad en nuestra Unidad de dolor, sobre el uso de sevoflurano tópico en diferentes tipos de úlceras cutáneas cuyo control del dolor tiempo de curación son muy difíciles de manejar. Se trata de la primera serie de casos descritos hasta la fecha con este novedoso tratamiento.

Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers

F. Dámaso Fernández-Ginés, M.Pharm., Pharmacy Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain.

Manuel Cortiñas-Sáenz, M.D., Ph.D., Anesthesiology and Pain Management Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain.

Héctor Mateo-Carrasco, M.Pharm., Ph.D., MRPharmS, Pharmacy Department, Northampton General Hospital, Northampton, England.

Ana Navajas-Gómez de Aranda, M.D., Ph.D., Anesthesiology and Pain Management Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain.

Estrella Navarro-Muñoz, M.D., Ph.D., Vascular Surgery Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain.

Rocío Rodríguez-Carmona, M.D., Ph.D., Vascular Surgery Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain.

Carmen Fernández-Sánchez, M.D., Ph.D., Ph.D., Pharmacology Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain.

Francisco Sierra-García, M.Pharm., Pharmacy Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain.

José Antonio Morales-Molina, M.Pharm., Ph.D., Pharmacy Department, Hospital of Poniente, El Ejido, Spain.

Purpose. Results of efficacy and safety assessments of topical sevoflurane use in patients with long-term treatment-refractory vascular ulcers are reported.

Methods. Patients were randomly assigned to receive sevoflurane instillations (1 mL per cm² of ulcer area 1–4 times daily) plus standard wound care (ulcer cleaning, debridement, and dressing changes) or standard care only. Topical sevoflurane was initiated during hospitalization, with self- or nurse-administered instillations continued after discharge. Study participants were evaluated at least once weekly for 1 month and then every 2 weeks for up to 90 days. The primary efficacy measures were debridement-related and overall pain (assessed using a 10-point visual analog scale), daily opioid use, and ulcer size; secondary measures were patient and clinician impressions of improvement and ulcer-related admissions during treatment. The primary safety endpoint was intolerable sevoflurane-related adverse effects.


Results. Compared with the group receiving standard care alone ($n = 5$), the sevoflurane group ($n = 10$) had significant ($p = 0.001$) reductions in mean \pm S.D. scores for debridement-related pain on day 1 of treatment and at subsequent time points; the sevoflurane group also had significant reductions in overall pain, daily opioid use, and ulcer size. Outcomes in terms of patient- and clinician-rated improvement and emergency admissions also favored the sevoflurane group. Mild localized reddening in the area surrounding ulcers occurred in 4 sevoflurane-treated patients.

Conclusion. Direct application of sevoflurane onto vascular ulcers resulted in an intense and long-lasting analgesia and was associated with a progressive reduction of ulcer size.

Keywords: opioid skin ulcer, pain, sevoflurane, topical drug administration

Am J Health-Syst Pharm. 2017; 74:e176-82

Address correspondence to Mr. Dámaso Fernández-Ginés (fdamaso.fernandez@gmail.com).

 @damasomolamaso

Copyright © 2017, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. All rights reserved. 1079-2082/17/0501-e176.

DOI 10.2146/ajhp151008

Vascular ulcers are a type of skin ulcer characterized by a painful sore (usually of the lower legs), accompanied by disintegration of tissue that mostly affects the epidermis, often portions of the dermis, or even subcutaneous fat.¹ Seventy percent of vascular ulcers are of venous origin and characterized by a moist granulating base that oozes venous blood when manipulated and an irregular border. The tissue surrounding these ulcers may exhibit signs of stasis dermatitis. In the remaining 30% of cases,

ulcers can be arterial, neurotrophic, or diabetic.²

In developed countries, vascular ulcers affect an estimated 1.0–3.6% of adults at some point in life, placing a significant burden on healthcare systems.^{1,2} Although their origin is usually multifactorial, vascular ulcers are associated with diseases such as hypertension, obesity, diabetes, and atherosclerosis.

Care of chronic vascular ulcers can be accomplished by an array of medical and surgical modalities. Standard

pharmacologic management comprises the use of different medicated dressings to promote healing and tissue regeneration, prevent infection, and ease pain. Pain is arguably the main problem associated with vascular ulcers because it deeply affects the patient's quality of life and leads to other long-term health problems,^{3,4} and its management requires the generalized use of topical and systemic analgesia. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) such as acetaminophen and ibuprofen are the treatments of choice for mildly to moderately painful acute soft-tissue lesions, whereas opioids like morphine sulfate and transdermal fentanyl are usually the first choice for severe pain. However, these agents often cause severe systemic adverse effects.⁵ Topical analgesia may play a role in the management of postherpetic neuralgia and diabetic neuropathy, although its usefulness is in many cases controversial.^{6,7}

Sevoflurane is a highly fluorinated ether-derived molecule widely used as an inhaled anesthetic in the induction and maintenance of general anesthesia. Some evidence suggests that direct instillation of sevoflurane into the vascular ulcer (i.e., topical irrigation over the affected area) has a rapid, intense, and durable anesthetic effect; however, the mechanism of action has not been fully elucidated, and larger studies are necessary.⁸⁻¹¹ We studied the efficacy and tolerability of direct topical sevoflurane use in the management of vascular ulcers in a cohort of long-standing patients not responsive to traditional pharmacologic measures.

Methods

A prospective observational study was designed to evaluate the clinical efficacy of topical sevoflurane in relieving pain and promoting ulcer healing, as well as to assess its safety profile. Patients were recruited from September through November 2015. A protocol describing the off-label use of topical sevoflurane in the manage-

KEY POINTS

- Outcomes data on a case series of patients treated with topical sevoflurane for the management of long-term refractory vascular ulcers are presented.
- The use of topical sevoflurane promoted wound healing and was associated with reductions in pain scores (and subsequent opioid usage) and use of hospital emergency services.
- Larger studies assessing the long-term efficacy and safety of topical sevoflurane in an expanded cohort are recommended.

ment of patients with long-standing refractory decubitus and vascular ulcers was submitted and approved by the ethics committee at the study site. Patients were referred for consideration of treatment from the vascular surgery unit if surgical treatment had been ruled out and they met the following inclusion criteria: age of 18 years or more, a Venous Clinical Severity Score of 2 or higher,¹² and poor pain management (defined as having a score higher than 7 on a 10-point numerical visual analog scale [VAS] for pain severity, with higher scores indicating more intense pain, despite use of NSAIDs or opioids or both). Patients were given oral and written information on study participation, and consent to participate was documented in the medical notes. Patients were excluded from the study if they had a mental health condition (if it resulted in inability to understand the treatment), a history of malignant hyperthermia, or a documented allergy to any halogenated anesthetic.

Sevoflurane treatment consisted of applying 100% sevoflurane

(Sevorane, AbbVie, Campoverde di Aprilia, Italy) to the ulcer at a dose of 1 mL per cm² of ulcer area; this was done once daily during the first week and increased to up to 4 daily doses as needed (to maintain a VAS score of 2-3) for up to 90 days. The first dose was administered on the premises of the study institution's chronic pain unit by a consultant vascular surgeon. According to the order of their arrival at the chronic pain unit from the vascular surgery unit, patients were randomly assigned to 2 groups at a 2:1 ratio. Patients assigned to group 1 self-administered daily sevoflurane instillations—except during reviews (described below), during which a physician applied the sevoflurane—and received pain management (NSAIDs with or without extended-release oral morphine sulfate or transdermal fentanyl at appropriate dosages per anesthetist criterion) plus standard care (cleaning with soap and sterile 0.9% sodium chloride irrigation solution, debridement of the ulcer, and application of the clinician's choice of dressing according to exudate and bandages) for up to 90 days or until complete ulcer healing or unacceptable toxicity, whichever occurred first. Patients in group 2 received the same treatment but without sevoflurane use. Patients in group 1 had a counseling session and were given written information on how to administer sevoflurane instillations. Patients incapable of self-care received sevoflurane applications under the care of community nurses trained in the management of vascular ulcers. Patients who had either no response or any sevoflurane-related toxicity (e.g., abnormal blood count, altered electrolyte levels, renal or liver dysfunction) discontinued treatment and were referred to the chronic pain unit for further management. Patients were reviewed at least once weekly for the first month of treatment and every 2 weeks thereafter.

A 10-point VAS was used to assess pain at baseline and after each sevoflurane application. The postinstil-

CLINICAL RESEARCH REPORTS

SEVOFLURANE

lation VAS score was defined as the highest score between applications. Wound size was measured every 4 weeks. Vascular surgeons or dermatologists evaluated wound size and were blinded to treatment group. Complete blood counts, anticoagulation measures (prothrombin time,

activated partial thromboplastin time, and International Normalized Ratio), and results of biochemistry tests (electrolyte, urea, and creatinine concentrations; creatinine clearance, as estimated by the Cockcroft–Gault formula; and alanine transaminase and γ -glutamyltransferase

levels) were monitored fortnightly. The Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) and Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scales were used to assess patient and clinician perceptions of improvement.¹³

The primary efficacy endpoints were (1) pain relief, defined as a reduction in pain score of at least 50% from baseline, and (2) reduction in ulcer size of 20% or more. The measuring instrument used to determine ulcer size was transparent millimetric paper; the area of the ulcer was drawn on the paper, and the squares were counted. Secondary efficacy endpoints were (1) pain perception ratings of “much better” relative to specified points on the PGI-I and CGI-I scales and (2) reduction in the number of hospital admissions of at least 20%. Treatment was considered effective if the patient’s condition was rated as “better” or “much better” relative to previous measurements. The primary safety endpoint was the appearance of intolerable adverse events attributable to sevoflurane.

Descriptive and bivariate statistical analyses were performed using Stata, version 7 (StataCorp LP, College Station, TX). Student’s *t* test, χ^2 tests, and analysis of variance with Bonferroni or Scheffé corrections were used for quantitative, qualitative, and multiple-mean comparisons, respectively. The a priori level of significance was 0.05.

Results

Sixteen patients meeting the inclusion criteria were randomly assigned at the outset of the study into 1 of the 2 study groups. Baseline demographic and epidemiologic characteristics are summarized in Table 1. The overall mean \pm S.D. ulcer surface area (calculated as length \times width) was 11.45 ± 1.9 cm², with a mean \pm S.D. ulcer depth of 1.67 ± 0.41 mm. Overall, the mean \pm S.D. number of ulcers per patient was 2.3 ± 1.0 , with a mean \pm S.D. time from diagnosis to the first sevoflurane instillation of 20.8 ± 17.5 months. The mean \pm S.D.

Table 1. Baseline Characteristics of Study Population by Treatment Group

Characteristic	Group 1 (Sevoflurane) (n = 10) ^a	Group 2 (No Sevoflurane) (n = 5)	p
Mean \pm S.D. age (yr)	66.6 \pm 15.5	67.6 \pm 10.1	0.90
% male	55	59	0.59
Mean \pm S.D. no. associated comorbidities	3.72 \pm 1.72	3.69 \pm 0.56	0.83
Ulcer type (no. patients) ^b			0.93
Venous	9	4	
Decubital	1	1	
Mean \pm S.D. no. ulcers	2.27 \pm 1.19	2.40 \pm 0.54	0.82
Mean \pm S.D. time since diagnosis (mo)	25.5 \pm 19.6	10.8 \pm 2.4	0.06
Mean \pm S.D. ulcer area (cm ²)	12.5 \pm 2.2	9.8 \pm 1.6	0.17
Mean \pm S.D. no. emergency admissions in previous 90 days	6.4 \pm 4.7	4.4 \pm 2.3	0.39
Mean \pm S.D. morphine usage (mg/day)	102.7 \pm 36.8	60.0 \pm 24.5	0.22
Prior treatment-related adverse effects (total no. events) in previous 90 days			
Nausea and vomiting	14	9	0.86
Somnolence	4	2	0.67
Constipation	3	2	0.85
Pruritus	1	3	0.95
Mild reddening	1	0	... ^b
Respiratory depression	0	0	0.64
Arterial hypertension	0	1	0.75
Gastroduodenal hemorrhage	2	0	0.92
Liver function derangement	0	1	0.64

^aOne patient initially assigned to group 1 was removed from the study after showing no response to sevoflurane therapy.

^bNot computed.

SEVOFLURANE

CLINICAL RESEARCH REPORTS

baseline pain score (as determined by VAS) was 7.5 ± 1.5 points.

In the management of vascular ulcers in group 1, 6 out of 10 patients had sevoflurane applications under the care of community nurses, and self-care was carried out in 4 patients. The mean \pm S.D. number of daily instillations per patient was 2.17 ± 1.24 . Of the 3,697 total applications of sevoflurane in group 1, 1,121 were performed at the chronic pain unit.

Efficacy. Among the 10 patients in group 1 who were included in the primary efficacy analysis, the mean \pm S.D. reduction in pain score after sevoflurane applications was 5.7 ± 2.0 points ($p = 0.001$); the mean VAS score for debridement-related pain declined from 9 at baseline to 2 on the second day of treatment and then

remained at 1 or 2 for the duration of the study (Table 2). The anesthetic effect commenced at a mean \pm S.D. of

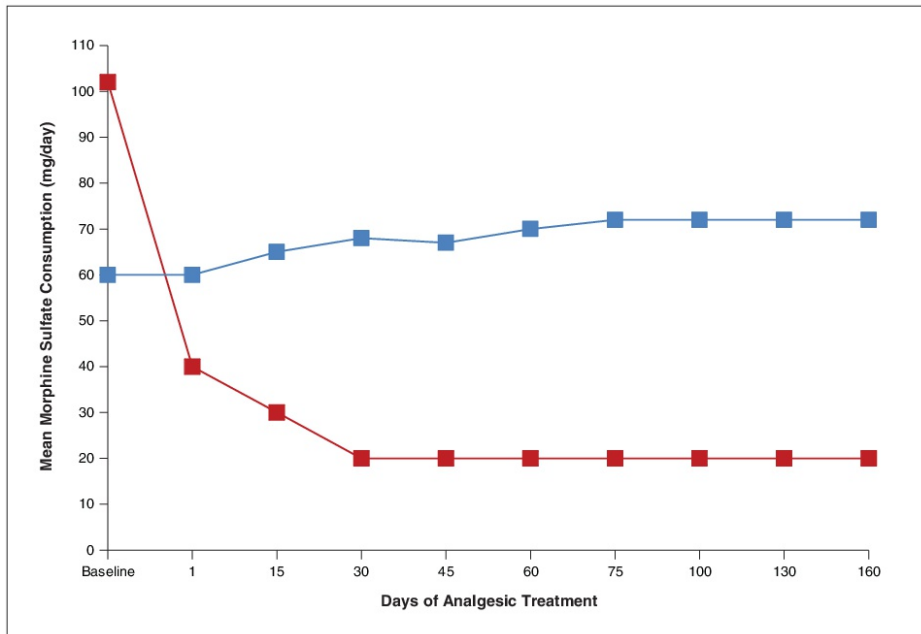
3.2 ± 1.2 minutes after sevoflurane application and subsided after 9.6 ± 4.7 hours. Of the 11 patients who were

Table 2. Assessments of Debridement-Related Pain During Treatment

Treatment Day	Mean Visual Analog Scale Score ^a	
	Group 1 (Sevoflurane) (n = 10)	Group 2 (No Sevoflurane) (n = 5)
0	9	9
1	2	8
15	1	8
30	2	7
45	2	8
60	1	7
75	2	8
90	1	9

^aA 10-point scale, with higher scores indicating more intense pain.

Figure 1. Mean daily consumption of morphine sulfate during study by patients treated with sevoflurane (red line) or without sevoflurane (blue line).



CLINICAL RESEARCH REPORTS

SEVOFLURANE

allocated to group 1 at the outset of the study, 1 had no response and was excluded from the study and referred to the chronic pain unit for further management; the rest (10 patients) continued treatment for a total mean ± S.D. duration of 79.8 ± 73.4 days and had a mean ± S.D. baseline VAS score of 7.36 ± 1.56 points. Patients who were allocated to group 2 (n = 5) continued treatment for a mean ± S.D. of 80.1 ± 71.2 days and had a mean ± S.D. baseline VAS score of 7.41 ± 1.49 points. The mean ± S.D. morphine sulfate requirement during the study period—with fentanyl requirements converted to

morphine equivalents—was 20.0 ± 5.4 mg/day in group 1, as compared with 72.0 ± 18.5 mg/day in group 2 (p = 0.001) (Figure 1).

Relative to ulcer size reductions in group 2, mean absolute reductions in ulcer size of 15.3%, 31.7%, and 51.5% were observed at 30, 60, and 90 days, respectively, among patients who completed a 90-day course of treatment (n = 15). Additionally, the mean time to achieve a reduction in ulcer size of at least 1 cm² was 12.2 days in group 1 versus 39.3 days in group 2.

Differences in PGI-I and CGI-I scale scores between both groups

were statistically significant and favored group 1 (Table 3). Use of hospital emergency services was lower in group 1 than in group 2.

Adverse effects and tolerability.

In all cases, complete blood counts and results of electrolyte analyses and renal and liver function tests were unremarkable. In 4 patients in group 1, a mild localized reddening accompanied by pruritus surrounding the ulcer occurred; this, however, did not lead to therapy discontinuation. An unrelated episode of acute coronary syndrome resulting in death occurred after 64 days in a patient in group 1 with history of ischemic cardiomyopathy. No

Table 3. Efficacy and Safety Results^a

Variable	Group 1 (Sevoflurane) (n = 10)	Group 2 (No Sevoflurane) (n = 5)	p
Mean ± S.D. score on visual analog scale for pain			
At baseline	7.36 ± 1.56	7.8 ± 1.83	0.60
At 24 hr	1.63 ± 0.49	7.60 ± 0.40	0.001
At 30 days	1.47 ± 1.32	6.43 ± 1.21	0.001
At 60 days	1.82 ± 1.11	5.13 ± 1.87	0.001
At 90 days	0.59 ± 0.48	3.99 ± 1.12	0.001
Mean ± S.D. posttreatment morphine sulfate usage (mg/24 hr)	20.0 ± 5.4	72.0 ± 18.5	0.001
Mean ± S.D. ulcer surface area (cm ²)			
At 30 days	10.8 ± 4.32	10.2 ± 2.34	0.049
At 60 days	8.6 ± 3.34	8.9 ± 2.78	0.049
At 90 days	6.1 ± 2.67	9.0 ± 3.21	0.030
Mean ± S.D. no. emergency admissions during treatment	1.45 ± 0.51	4.40 ± 0.50	0.001
Outcome per PGI-I evaluation (no. patients)			
Therapeutic success	10	0	0.001
Therapeutic failure	1	5	
Outcome per CGI-I evaluation (no. patients)			
Therapeutic success	9	1	0.001
Therapeutic failure	2	4	
Adverse effects during treatment (no. patients)			
Systemic effects	1	4	0.02
Pruritus and mild reddening	4	0	0.35

^aPGI-I = Patient Global Impression of Improvement scale, CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement scale.

SEVOFLURANE

CLINICAL RESEARCH REPORTS

tolerance phenomena were observed after 90 days.

Other than the group-1 patient who had no response to treatment and was removed from the study, all 10 patients initially assigned to sevoflurane treatment received their instillations as scheduled.

Discussion

There have been few studies of the analgesic response in the treatment of chronic ulcers in patients with numerous comorbidities; however, such patients suffer a significant decline in quality of life.¹⁴ The assessment of pain is difficult because it is a multifaceted expression of affective, cognitive, physical, sensory, behavioral, social-cultural, and subjective responses. Despite this diversity of response, the numerical VAS for pain is widely used in the literature and in clinical practice.

The evidence supporting the use of topical anesthesia for venous ulcer-associated pain is not conclusive and is somewhat controversial.¹⁵ A 2012 Cochrane review that evaluated data from 8 randomized clinical trials involving a total of 813 patients showed an improvement in debridement pain with the use of a eutectic mixture of local anesthetic (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) or slow-release ibuprofen foam dressings, as compared with placebo use¹⁶ (although that review did not find enough evidence to assess the effects of those interventions on wound healing); this finding contrasted sharply with results of other studies suggesting that the degree of wound healing could be considered as a marker of treatment success on its own. Finally, some researchers have reported positive outcomes in terms of pain scores and wound healing in patients treated with topical nitroglycerin or honey preparations.^{16,17}

Our study showed that 1–4 daily applications of sevoflurane directly to vascular ulcers (plus pain management and wound care) resulted in a fast, intense, and long-lasting analgesic effect relative to use of oral anal-

gesics and wound care only. Patients treated with topical sevoflurane experienced less pain and a reduction of pain associated with toileting and debridement of ulcers.

Loss of efficacy over time was not observed with sevoflurane use, which seems to indicate the absence of deafferentation phenomena common with other topical treatments such as capsaicin.¹⁸ There was a reduction in the use of opioid analgesia in patients treated with topical sevoflurane, as compared with those not receiving instillation therapy.

Finally, a remarkable improvement in wound healing (measured by the relative reduction in ulcer size from baseline) was also observed with sevoflurane use. Additionally, there was a noteworthy improvement in quality of life, as corroborated by scores on the PGI-I and CGI-I scales. There was also a reduction in the number of emergency admissions due to breakthrough pain, infections, or other ulcer-related complications. These results are in line with those of other recent studies focused on varicose and ischemic ulcers.^{8–11}

In terms of safety outcomes, sevoflurane was well tolerated, with a rate of adherence to treatment of 100% and development of only temporary mild reddening and pruritus that did not lead to therapy discontinuation; this was particularly important in patients with chronic illness and several analgesic treatment failures and baseline comorbidities, as such patients tend not to comply with prescribed treatments. Moreover, sevoflurane applications were a relatively harmless and noninvasive procedure, which, in addition to providing immediate pain relief from the first application, contributed to good treatment adherence and tolerability.

The relatively small study population and unequal treatment group sizes, as well as possible variability of self- and nurse-administered sevoflurane applications, limited the robustness of this study. Furthermore, the

mean duration of illness at baseline (i.e., before randomization) was significantly longer in group 1 versus group 2 (25.5 months versus 10.8 months).

Conclusion

Direct application of sevoflurane onto vascular ulcers resulted in an intense and long-lasting analgesia and was associated with a progressive reduction of ulcer size.

Acknowledgments

The personnel of the pharmacy department of Torrecárdenas Hospital are acknowledged for their collaboration in the study.

Disclosures

The authors have declared no potential conflicts of interest.

Additional information

The study results were included in work submitted by Mr. Dámaso Fernández-Ginés as part of requirements of the doctorate program in pharmacy at the University of Granada, Granada, Spain.

References

1. Fitzpatrick TB, Bernhard JD, Cropley TG. The structure of skin lesions and fundamentals of diagnosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 1999:13–41.
2. Upton D, Andrews A, Upton P. Venous leg ulcers: what about well-being? *J Wound Care*. 2014; 23:14,16–7.
3. Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5:44.
4. Salavastru CM, Nedelcu LE, Tiplica GS. Management of leg ulcers in patients with chronic venous insufficiency: the experience of a dermatology clinic in Bucharest, Romania. *Dermatol Ther*. 2012; 25:304–13.
5. Domingo V, López MD, Villegas F et al. Tratamiento del dolor irruptivo con fentanilo sublingual con úlceras cutáneas crónicas. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2014; 61:429–33.
6. Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88:195–205.
7. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic

- pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7:CD010958.
8. Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie*. 2011; 40:95-7.
 9. Gerónimo Pardo M, Martínez Serrano M, Martínez Monsalve A, Rueda Martínez JL. Usos alternativos del sevoflurano. Efecto analgésico tópico. *Rev Electron Anestesia R*. 2012; 4:181.
 10. Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y cicatrización*. 2011; 6:46-9.
 11. 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 Paliat*. 2015; 180:5.
 12. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB et al., for the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. Revision of the Venous Clinical Severity Score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg*. 2010; 52:1387-96.
 13. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004; 27:26-35.
 14. 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.
 15. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD001177.
 16. Jimenez ER, Whitney-Caglia L. Treatment of chronic lower extremity wound pain with nitroglycerin ointment. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2012; 39:649-52.
 17. Mayer A, Slezak V, Takac P et al. Treatment of non-healing leg ulcers with honeydew honey. *J Tissue Viability*. 2014; 23:94-7.
 18. Smith H, Brooks JR. Capsaicin-based therapies for pain control. *Prog Drug Res*. 2014; 68:129-46.

III.2 Artículo 2.

Innovate combination of sevoflurane dilution in dimethyl sulfoxide: A stability study by gas chromatography and nuclear magnetic resonance

Este trabajo aborda el objetivo 2. Donde se analiza la estabilidad de diferentes diluciones de sevoflurano en DMSO cuando se somete a un rango amplio de temperaturas hasta un tiempo de 45 días. Se estudia la dilución con DMSO con el objetivo de futuros estudios que se propongan investigar la posible sinergia clínica entre el DMSO y sevoflurano.



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.5497/wjp.v5.i3.59

World J Pharmacol 2016 September 9; 5(3): 59-67
ISSN 2220-3192 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ORIGINAL ARTICLE

Observational study

Innovate combination of sevoflurane dilution in dimethyl sulfoxide: A stability study by gas chromatography and nuclear magnetic resonance

F Dámaso Fernández-Ginés, Sergio García-Muñoz, Héctor Mateo-Carrasco, Miguel Ángel Rincón-Cervera, Manuel Cortiñas-Sáenz, José Antonio Morales-Molina, Carmen Fernández-Sánchez, Juan Miguel Expósito-López, Ignacio Rodríguez-García

F Dámaso Fernández-Ginés, Carmen Fernández-Sánchez, Pharmacy Department, Torrecárdenas Hospital, 04009 Almería, Spain

Sergio García-Muñoz, University of Almería, 04120 Almería, Spain

Héctor Mateo-Carrasco, Aseptic Services Unit, Pharmacy Department, Northampton General Hospital, Northampton NN1 5BD, United Kingdom

Miguel Ángel Rincón-Cervera, Institute of Nutrition and Food Technology, University of Chile, 1058 Santiago, Chile

Manuel Cortiñas-Sáenz, Anesthesiology and Pain Management Department, Torrecárdenas Hospital, 04009 Almería, Spain

José Antonio Morales-Molina, Pharmacy Department, Agencia Pública Empresarial Sanitaria Hospital de Poniente, El Ejido, 04700 Almería, Spain

Juan Miguel Expósito-López, Ignacio Rodríguez-García, Department of Chemistry and Physics, University of Almería, 04120 Almería, Spain

Author contributions: Fernández-Ginés FD, García-Muñoz S and Mateo-Carrasco H contributed equally to this work; Rincón-Cervera MA participated in the acquisition, analysis, and interpretation of chromatograms; Cortiñas-Sáenz M, Morales-Molina JA and Fernández-Sánchez C were the guarantor and designed the study; Expósito-López JM participated in the acquisition, analysis, and interpretation of nuclear magnetic resonance spectra; Rodríguez-García I revised the article critically for important intellectual content.

Institutional review board statement: This research has not involved human and/or animal subjects, hence none IRBS was required.

Informed consent statement: This research has not involved

human and/or animal subjects, hence none ICS was required.

Conflict-of-interest statement: There are no conflicts of interest to report.

Data sharing statement: No additional data are available.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Invited manuscript

Correspondence to: Héctor Mateo-Carrasco, MPharm, PhD, MRPharmS, Specialist Pharmacist Cancer Services, Aseptic Services Unit, Pharmacy Department, Northampton General Hospital, Cliftonville Road, Northampton NN1 5BD, United Kingdom. hector.mateo-carrasco@ngh.nhs.uk
Telephone: +44-160-545333

Received: April 8, 2016

Peer-review started: April 11, 2016

First decision: July 21, 2016

Revised: July 26, 2016

Accepted: August 30, 2016

Article in press: August 31, 2016

Published online: September 9, 2016

Abstract

AIM

To investigate physicochemical stability of sevoflurane



Fernández-Ginés FD *et al.* Sevoflurane dilution: A stability study

in dimethyl sulfoxide using gas chromatography with a flame ionization detector and nuclear magnetic resonance (NMR).

METHODS

Undiluted sevoflurane, plus dilutions 1:2, 1:5, 1:10, 1:25, and 1:50 in dimethyl sulfoxide were prepared in a vertical laminar flow cabinet class II type B and stored at different temperatures (23 °C, 6 °C, and -10 °C) for 45 d. Sterile 1 mL polypropylene amber syringes to minimize light degradation, caps and needles were used. The presence of sevoflurane and its degradation products in the samples was determined by gas chromatography with flame ionization detector (260 °C, 40 min), and by ¹H, ¹⁹F, and proton-decoupled ¹⁹F nuclear magnetic resonance.

RESULTS

The gas chromatography analysis showed sevoflurane and dimethyl sulfoxide (DMSO) retention times were 2.7 and 13.0 min, respectively. Pure DMSO injection into the column resulted in two additional peaks at 2.1 and 2.8 min. The same sevoflurane peak at 2.7 min was observed in all the dilutions at -10 °C, 4 °C and 25 °C. The NMR spectra showed signals consistent with the sevoflurane structure in all the dilutions at -10 °C, 4 °C and 25 °C. In the ¹H spectrum, two signals corresponding to the sevoflurane molecule were observed at 5.12 and 4.16 parts per million (ppm). In the ¹⁹F-NMR spectrum, two signals were observed at -76.77 ppm and -157.13 ppm. The first one showed a doublet (JF-F = 3.1 Hz) which integrated by six fluorine nuclei from the hexafluoro-isopropyl group. The second signal was integrated by a fluorine atom and showed a septuplet (JF-F = 3.1 Hz).

CONCLUSION

This study shows that different concentrations of sevoflurane in dimethyl sulfoxide retain their chemical composition after exposure to different temperatures for a period of 45 d.

Key words: Sevoflurane; Dimethyl sulfoxide; Nuclear magnetic resonance; Gas chromatography; Skin ulcers; Drug stability

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: Direct topical application of anesthetic sevoflurane has recently shown beneficial properties in the management of chronic vascular ulcers. A more convenient formulation could be obtained using solutions of sevoflurane in a miscible solvent such as dimethyl sulfoxide. However, no study has yet assessed the physicochemical and pharmaceutical stability of these formulations. Different concentrations of sevoflurane in dimethyl sulfoxide were stored over 45 d at -10 °C, 4 °C and 25 °C and assayed by gas chromatography with a flame ionization detector and nuclear magnetic resonance,

showing that molecular structures remained unaltered after exposure to a range of temperatures.

Fernández-Ginés FD, García-Muñoz S, Mateo-Carrasco H, Rincón-Cervera MA, Cortiñas-Sáenz M, Morales-Molina JA, Fernández-Sánchez C, Expósito-López JM, Rodríguez-García I. Innovate combination of sevoflurane dilution in dimethyl sulfoxide: A stability study by gas chromatography and nuclear magnetic resonance. *World J Pharmacol* 2016; 5(3): 59-67 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-3192/full/v5/i3/59.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5497/wjpv5.i3.59>

INTRODUCTION

Sevoflurane [1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(fluoromethoxy) propane] is a highly-fluorinated methyl-isopropyl ether-derived molecule. Chemically, it is a sweet-smelling, non-flammable, colorless substance used as an inhaled anesthetic in the induction and maintenance of general anesthesia in adult and pediatric patients^[1]. It has been documented that sevoflurane instillation into skin ulcers has a rapid, intense, and durable anesthetic effect. Despite the existence of some favorable safety data, uncertainty exists on the direct effects of topical undiluted sevoflurane due to its high concentration^[2-4].

Dimethyl sulfoxide (DMSO, C₂H₆OS) is a polar aprotic solvent able to solubilize sevoflurane. Chemically, it is a low-volatile, transparent, colorless, hygroscopic substance with wide applications as topical pharmaceutical vehicle because of its ability to penetrate biological membranes. It has shown analgesic, healing, oxygen free-radical scavenger, and antimicrobial properties after topical application^[5-11].

As both sevoflurane and DMSO have shown usefulness and safety in preliminary studies in topical administration for the treatment of ulcers, we designed a study aimed at assessing the physicochemical stability of several sevoflurane concentrations in DMSO at different temperatures over 45 d. Stability was assessed using gas chromatography with a flame ionization detector (GC-FID) and nuclear magnetic resonance (NMR). To our knowledge, no similar study on the stability of sevoflurane in DMSO has been reported in the literature.

MATERIALS AND METHODS

Sevoflurane's stability was defined as the maintenance of its physicochemical, microbiological, and biopharmaceutical properties within the specified range during its lifespan, under the influence of several ambient factors such as temperature, humidity, and light exposure^[12].

Dilution preparation

Sevorane® 100% v/v (AbbVie®, Campoverde di Aprilia, Italy) was used in the preparation of dilutions using DMSO 99% (Fagron Ibérica, Terrasa, Spain) as a

solvent. Six different sevoflurane-in-DMSO dilutions were used: undiluted sevoflurane, and dilutions 1:2, 1:5, 1:10, 1:25, and 1:50. One milliliter aliquots were prepared as follows: 0.02 mL of sevoflurane and 0.98 mL of DMSO (1:50), 0.04 mL of sevoflurane and 0.96 mL of DMSO (1:25), 0.09 mL of sevoflurane and 0.91 mL of DMSO (1:10), 0.2 mL of sevoflurane and 0.8 mL of DMSO (1:5), and 0.5 mL of sevoflurane and 0.5 mL of DMSO. Dilutions were prepared in a vertical laminar flow cabinet class II type B (Telstar® AH-100, Terrassa, Spain), using sterile 1 mL polypropylene amber syringes to minimize light degradation, caps and needles. Fifteen syringes divided into three sets were prepared, each set consisting of five syringes with different sevoflurane concentrations. The required volume of sevoflurane was drawn up into the syringe and the volume was made up to 1 mL with DMSO. Syringes were shaken gently to allow homogenization of the dilution, secured with caps to prevent product volatilization and sealed in opaque and isotherm polystyrene boxes with freeze blocks inside.

Temperature exposure

The first set of syringes was stored in a dry sealed box stored in a refrigerator at $4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. The second set of syringes was stored in a locked cupboard at room temperature $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Finally the third set was stored in a freezer at $-10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Temperature was monitored with digital minimum/maximum thermometers.

Physical analysis

All dilutions were examined for changes in color (against white and black backgrounds), viscosity, and formation of precipitates at the time of preparation and at weekly interval.

Microbiological analysis

Fifty microgram aliquots from each solution were plated on Mueller-Hinton agar enriched with 5% sheep blood (Remel®, Lenexa, Kansas, United States), using a spiral plating device (Microbiology International®, Rockville, Maryland, United States). Plates were incubated at 37°C , and the number of colonies growing on the plate was counted after 24 h.

GC-FID

Samples were subjected to treatment with anhydrous sodium sulfate to remove any traces of humidity. One gram of sodium sulfate was added to each sample, vortex-mixed for 1 minute and then filtered through $45\mu\text{m}$ nylon microfilters. One microliter of each sample was then injected into a gas chromatographer model Focus GC® with a capillary column Omegawax® 250 (30 m, 0.25 mm inner diameter, $0.15\text{ }\mu\text{m}$ film thickness) (Supelco®, Bellefonte, Pasadena, United States) coupled with a flame ionization detector (FID) (Thermo Electron®, Cambridge, United Kingdom). The temperature program

was set as follows: 1 minute at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, heating at $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ per minute up to $260\text{ }^{\circ}\text{C}$, and maintenance at $260\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 min. The injector temperature was $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the detector temperature was $270\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nitrogen was used as carrier gas at a rate of 1 mL/minute and with a split flow of 20:1. Sevoflurane® and pure DMSO were analyzed separately following the same procedure in order to obtain a reference for the retention time of sevoflurane and DMSO, as well as to detect the presence of any manufacturing-derived impurity prior to the mixing and storage of the dilutions. The method was validated and applied in concordance with European Pharmacopoeia.

¹H and ¹⁹F NMR

NMR spectra were acquired using a Bruker Avance DRX 300 MHz® spectrometer equipped with a 5 mm single-axis z-gradient quadrupole nucleus probe (Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten, Germany). A capillary filled with hexadeuterated DMSO (DMSO-d₆) was inserted into each NMR tube to obtain a lock signal. All NMR experiments were performed at room temperature. ¹H-NMR, coupled ¹⁹F-NMR, and proton-decoupled ¹⁹F-NMR using a Waltz16 composite proton-decoupling pulse sequence (¹⁹F-CPD) spectra were obtained. CPD allows the saturation of the proton channel frequency whilst acquiring the fluorine spectra. This halts the heteronuclear ¹⁹F-proton coupling and allows ¹⁹F-¹⁹F homonuclear coupling only, which is used to confirm an observed ¹H-¹⁹F coupling. Spectral widths were 3000 and 3700 Hz, respectively. Eight scans were accumulated for ¹H and thirty-two for ¹⁹F, with an acquisition time of 2.73 and 2.00 s, respectively.

RESULTS

Physical and microbiological analysis

No significant physical or microbiological changes were observed at the storage temperatures after 45 d. Neither color or viscosity changes, nor formation of precipitates were observed at any temperature. At $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, dilutions 1:10, 1:25, and 1:50 preserved their liquid, colorless state, whereas at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ only the undiluted sevoflurane and the 1:2 dilution were liquid. No microbial growth was observed after 24 or 48 h cultures in any sample.

Gas chromatography analysis

Sevoflurane and DMSO retention times were 2.7 and 13.0 min, respectively. Pure DMSO injection into the column resulted in two additional peaks at 2.1 and 2.8 min. These were probably due to manufacturing-derived volatile impurities, most likely dimethyl sulphide (starting material) and dimethyl sulphone (by product), the levels of both impurities were 0.08%. The same peaks were found across all the dilutions of sevoflurane kept at different temperatures (Figure 1). The temperature was maintained at $260\text{ }^{\circ}\text{C}$ up to 40 min and the chromatogram baseline was amplified in order to search for possible degradation by-products.

Fernández-Ginés FD *et al.* Sevoflurane dilution: A stability study

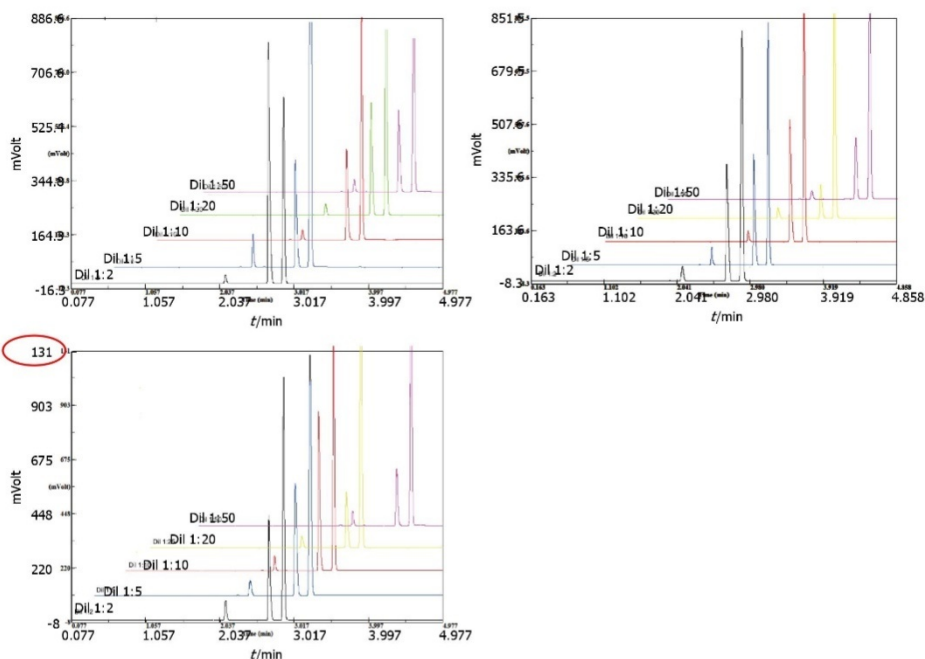


Figure 1 Chromatogram amplification showing the sevoflurane peak at 2.7 min in the different dilutions at -10°C (A), 4°C (B) and 25°C (C).

NMR analysis

The ^1H , ^{19}F and ^{19}F -CPD NMR reference spectra acquired from undiluted sevoflurane are shown in Figure 2. The ^1H and ^{19}F -NMR spectra of all the dilutions kept at different temperatures are represented in Figure 3.

In the ^1H spectrum, two signals corresponding to the sevoflurane molecule were observed at 5.12 and 4.16 parts per million (ppm^2). The signal at 5.12 ppm was integrated by two protons with a doublet multiplicity (coupling constant $J_{\text{H-F}} = 53.6$ Hz), which was assigned to the protons of the fluoromethoxy group ($-\text{OCH}_2\text{F}$). The signal at 4.16 ppm was a septet that integrated one proton (coupling constant $J_{\text{H-F}} = 5.8$ Hz), which was assigned to the proton from the hexafluoro-isopropyl group ($(\text{CF}_3)_2\text{CH}$).

In the ^{19}F -NMR spectrum, two signals were observed at -76.77 ppm and -157.13 ppm. The signal at -76.77 ppm was integrated by six fluorine atoms, consisting of a double-doublet with coupling constants $J_1 = 5.9$ Hz and $J_2 = 3.1$ Hz, corresponding to the hexafluoro-isopropyl group ($(\text{CF}_3)_2\text{CH}$). The multiplicity in this case was due to the coupling of six fluorine atoms with the only proton of the group ($J_{\text{F-H}} = 5.9$ Hz); there was a long range coupling with the fluorine atom from the fluoromethoxy group ($J_{\text{F-F}} = 3.1$ Hz). The signal at -157.13 ppm integrated for one fluorine nucleus and

was a triple-heptuplet with coupling constants $J_1 = 53.5$ Hz and $J_2 = 3$ Hz, corresponding to the fluorine atom from the fluoromethoxy group ($-\text{OCH}_2\text{F}$). The multiplicity could be explained due to the coupling between the fluorine atom and two adjacent protons ($J_{\text{F-H}} = 53.5$ Hz), and a long-range five-bond coupling between the fluorine nucleus in the fluoromethoxy group and the $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ fluorine nuclei ($J_{\text{F-F}} = 3.0$ Hz).

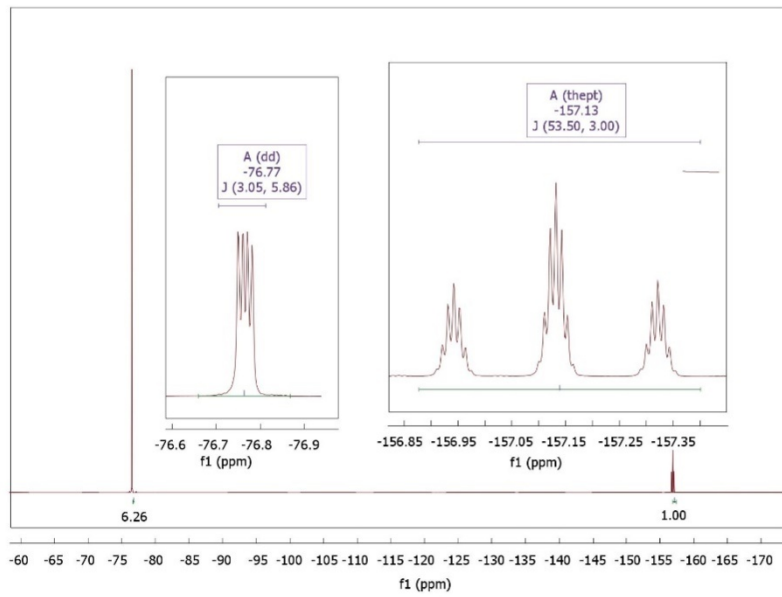
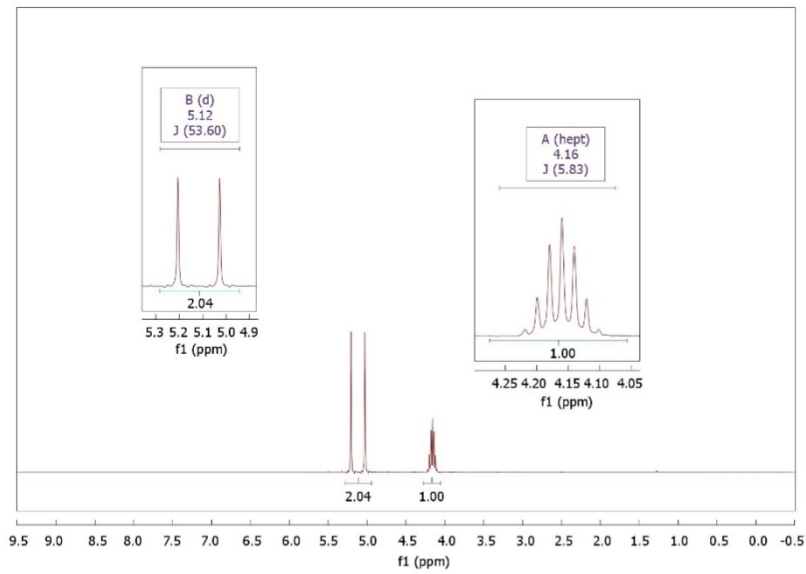
In the ^{19}F NMR CPD, two signals were observed at -76.77 ppm and -157.13 ppm. The first one showed a doublet ($J_{\text{F-F}} = 3.1$ Hz) which integrated by six fluorine nuclei from the hexafluoroisopropyl group. The second signal was integrated by a fluorine atom and showed a septuplet ($J_{\text{F-F}} = 3.1$ Hz).

DISCUSSION

This study shows that different concentrations of sevoflurane in DMSO (ranging from the undiluted product to a 1:50 dilution) preserve their chemical structure after exposure to a range of temperatures (-10 °C, 4 °C, and 25 °C) over 45 d. No sevoflurane by-products were detected in any of the samples. To our knowledge, the stability of sevoflurane solutions in DMSO has never been reported in the literature.

Sevoflurane is a poly-fluorinated methyl-isopropyl

Fernández-Ginés FD *et al.* Sevoflurane dilution: A stability study



Fernández-Ginés FD *et al.* Sevoflurane dilution: A stability study

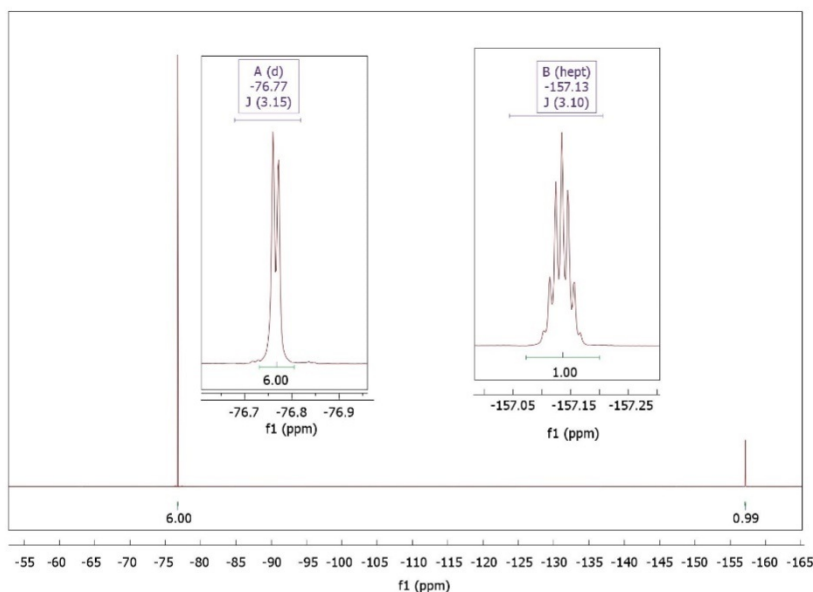


Figure 2 Undiluted sevoflurane nuclear magnetic resonance spectra. A: ^1H -NMR; B: Coupled ^{19}F -NMR; C: Proton-decoupled ^{19}F -NMR using a Waltz16 CPD pulse sequence. NMR: Nuclear magnetic resonance; CPD: Composite proton-decoupling.

ether-derivative commonly used in the induction and maintenance of general anesthesia in both adult and pediatric patients^[1]. Recent evidence suggests it might aid healing and mitigate pain associated with vascular ulcers^[2-4]. The selection of DMSO as a vehicle for sevoflurane responds to both pharmaceutical and pharmacological needs: It is a polar solvent chemically compatible with sevoflurane over a wide range of concentrations. Additionally, some studies suggest it might possess some analgesic, hydroxyl free-radical scavenger, healing, and antimicrobial properties after topical application^[7-11].

Amber polypropylene syringes and caps were used for the preparation and conservation of the aliquots. This responds to the known reactivity between sevoflurane and glass surfaces, which leads to the production of hydrofluoric acid (HF). According to this, an increase in HF concentration would be directly related to the degree of degradation of sevoflurane^[13,14].

In this study, two main analytical techniques were used to assess the integrity and physicochemical stability of sevoflurane dilutions: GC-FID and NMR. GC-FID constitutes the gold-standard for the analysis of volatile substances such as sevoflurane^[15,16]. This technique combines a high analytical sensibility in the range of parts per billion with a universal response to any compound suffering ionization in the hydrogen flame and with its quantitative capabilities, having a long linear range and low signal-to-noise ratio. NMR is based

on the measure of the resonance frequency of active nuclei with spin different from zero (such as ^1H and ^{19}F) of a molecule in the presence of a high magnetic field. Given that sevoflurane contains seven fluorine atoms in its structure, combined NMR measuring of ^{19}F and ^1H nuclei is an ideal option for the characterization of both sevoflurane and any eventual by-product^[17-21]. In the case of finding such breakdown compounds, it would be feasible to quantify the amount of degradation by any of the two techniques, preferably by GC. In addition, GC and NMR are analytical techniques recommended by the European and the American Pharmacopoeias, as well as by the International Conference on Harmonization guidelines (ICH) to study the chemical stability of drugs^[22-24]. In the GC analysis, the chromatogram of each sample was compared with those of the reference commercial sevoflurane and the DMSO used. The levels of both impurities observed, dimethyl sulphide (starting material) and dimethyl sulphone (by product), were 0.08%, DMSO impurities are controlled in the PhE at 0.1%^[25]. No additional peaks other than those previously present were detected even after a chromatographic run of 40 min raising the oven temperature to 260°C. The chromatogram baseline was amplified and searched for such impurities and the results were consistent in all the samples with the absence of degradation.

In the NMR study, sevoflurane signals were observed in both ^1H and ^{19}F spectra, regardless of the temperature conditions. This confirms the structural integrity of the

Fernández-Ginés FD *et al.* Sevoflurane dilution: A stability study

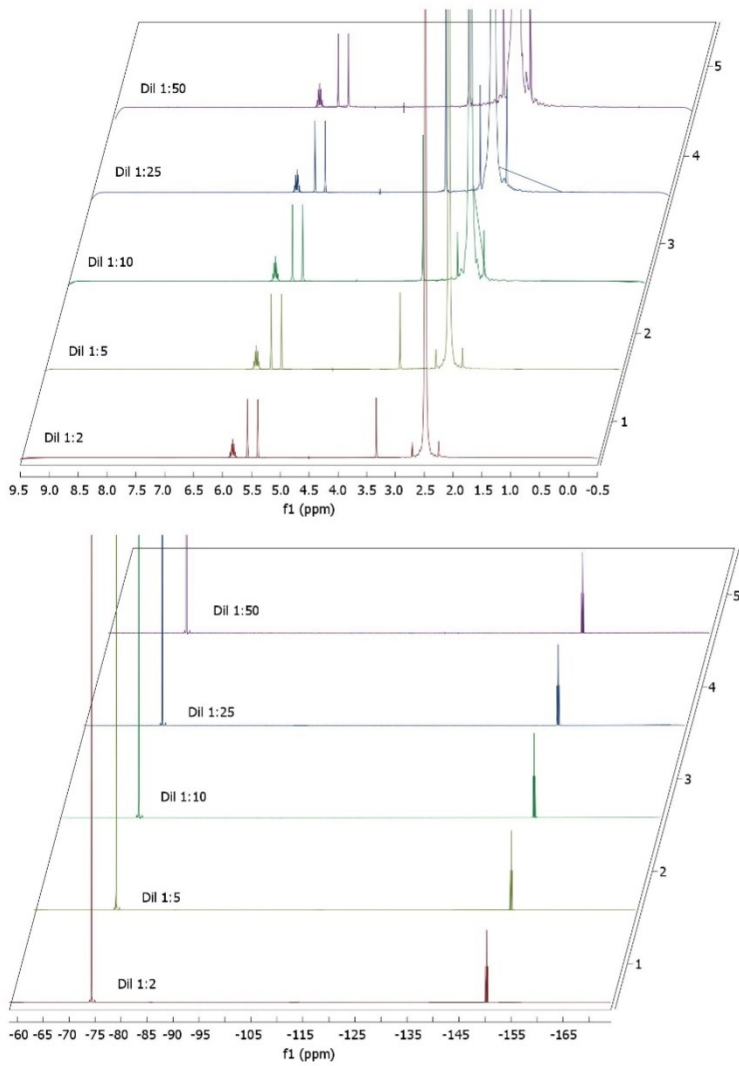


Figure 3 ¹H- nuclear magnetic resonance (A) and ¹⁹F- nuclear magnetic resonance (B) of solutions kept at all temperatures. The images have been adjusted and sevoflurane peaks assigned the same height so that dimethyl sulfoxide and water signals in the ¹H spectrum increase inversely to concentration.

sevoflurane molecule at a range of temperatures and concentrations, including the undiluted product, as well as the absence of other sevoflurane breakdown products.

Limitations

Caveats associated with these findings rely on the need for longer-term stability assays in order to evaluate the effects of temperature on sevoflurane at different times.

Additionally, the effects of light exposure were not assessed.

In conclusion, this study confirms that the chemical structure of sevoflurane structure remains stable both diluted in DMSO at different concentrations and in pure state when subjected to a range of temperatures longer than a month in polypropylene syringes. These findings warrant further investigation, particularly in light of its

Fernández-Ginés FD *et al.* Sevoflurane dilution: A stability study

potential applications in the management of pain and healing associated to skin ulcers.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks to Torrecárdenas Hospital and University of Almería. The results presented in this study are part of the doctoral thesis of F. Dámaso Fernández Ginés, which is currently being carried out at the University of Granada, within the Doctoral Program in Pharmacy.

COMMENTS

Background

Direct topical application of anesthetic sevoflurane has recently shown beneficial properties in the management of chronic vascular ulcers. A more convenient formulation could be obtained using solutions of sevoflurane in a miscible solvent such as dimethyl sulfoxide. However, no study has yet assessed the physicochemical and pharmaceutical stability of these formulations.

Research frontiers

The treatment of skin ulcer and structural drug analysis by NMR has progressed immensely in recent years. Assessing the physicochemical stability of sevoflurane in DMSO solutions becomes essential in view of the potential therapeutic applications of such solutions in the management of vascular ulcers.

Innovations and breakthroughs

The present study shows that different sevoflurane in DMSO solutions are stable from a physicochemical and pharmaceutical point of view at a range of temperatures for up to 45 d. This has important implications in the formulation of new pharmaceutical forms aimed at improving the management of vascular ulcers.

Applications

The data in this study suggested that both drugs can be preloaded in polypropylene syringes and stored at different temperatures for the topical management of chronic vascular ulcers.

Terminology

Vascular ulcers are a type of skin ulcer characterized by a painful sore (usually of the lower leg), accompanied by disintegration of tissue which mostly affects the epidermis, often portions of the dermis, or even subcutaneous fat. Its management requires the generalized use of topical and systemic analgesia. However, these agents often cause severe systemic adverse effects. Some recent evidence suggests that topical instillation of sevoflurane on the vascular ulcer has a rapid, intense, and durable anesthetic and healing effect.

Peer-review

The study is detailed and well-made and the paper accurately written. The results reported in this study have been obtained by gas chromatography and NMR experiments, clearly and precisely described. This paper is worthy of publication.

REFERENCES

- 1 **Sevorane®**. Technical data sheet. AbbVie, FT-61451. 2007. [accessed 2015 Apr 23]. Available from: URL: <https://www.medicines.org.uk/cmc/medicine/49>
- 2 **Gerónimo-Pardo M**, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous leg ulcer with intractable pain. *Schattauer* 2011; **2**: 95-97. Available from: URL: Available from: URL: <http://phlebo.schattauer.de/inhalt/archiv/>

- issue/1396/manuscript/16058/download.html
- 3 **Martínez A**, Gerónimo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y Cicatrización* 2011; **6**: 46-49
- 4 **Gerónimo M**, Martínez M, Martínez A, Rueda JL. Usos alternativos del sevoflurano. Efecto analgésico tópico. *Rev Electron Anestesia R* 2012; **4**: 181
- 5 **Capriotti K**, Capriotti JA. Dimethyl sulfoxide: history, chemistry, and clinical utility in dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; **5**: 24-26 [PMID: 23050031]
- 6 **Bradley M**, Cullum N, Nelson EA, Petticrew M, Sheldon T, Torgerson D. Systematic reviews of wound care management: (2). Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health Technol Assess* 1999; **3**: 1-35 [PMID: 10683589 DOI: 10.3310/hta31720]
- 7 **Miranda-Tirado R**. Dimethyl sulfoxide therapy in chronic skin ulcers. *Ann N Y Acad Sci* 1975; **243**: 408-411 [PMID: 1055558 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb25383.x]
- 8 **Lishner M**, Lang R, Kedar I, Ravid M. Treatment of diabetic perforating ulcers (mal perforant) with local dimethylsulfoxide. *J Am Geriatr Soc* 1985; **33**: 41-43 [PMID: 3880781 DOI: 10.1111/j.1532-5415.1985.tb02858.x]
- 9 **Duimel-Peeters IGP**, Houwing RII, Teunissen CP, Berger MPF, Snoeckx V, Halfens RJG. A systematic review of the efficacy of topical skin application of dimethyl sulfoxide on wound healing and as an anti-inflammatory drug. *Wounds UK* 2003; **15**: 361-370. Available from: URL: <https://www.researchgate.net/publication/258120940>
A Systematic Review of the Efficacy of Topical Skin Application of Dimethyl Sulfoxide on Wound Healing and as an Anti-Inflammatory Drug
- 10 **Celen O**, Yildirim E, Berberoğlu U. Prevention of wound edge necrosis by local application of dimethylsulfoxide. *Acta Chir Belg* ; **105**: 287-290 [PMID: 16018522 DOI: 10.1080/00015458.2005.11679718]
- 11 **Gaspar M**, Bovaira M, Carrera-Itueso FJ, Queral M, Jiménez A, Moreno L. [Efficacy of a topical treatment protocol with dimethyl sulfoxide 50% in type 1 complex regional pain syndrome]. *Farm Hosp* ; **36**: 385-391 [PMID: 22266201 DOI: 10.1016/j.farma.2011.10.009]
- 12 Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products in the Product Particulars (Annex to Note for Guidance on Stability Testing of New Active Substances and Medicinal Products) and Active Substances (Annex to Note for Guidance on Stability of Existing Active Substances and Related Finished Products). CPMP/QWP/609/96 Rev 1 (Adoption by CPMP April 2003). London: EMEA, 2003. Available from: URL: <http://www.rsihata.com/updateguidance/emea/old/060996n.pdf>
- 13 **Callan CM**. Maker follows up on sevoflurane problem. *J Clin Monit* 1997; **13**: 335 [PMID: 9338848]
- 14 **Kharasch ED**, Subbarao GN, Cromack KR, Stephens DA, Saltarelli MD. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers. *Anesth Analg* 2009; **108**: 1796-1802 [PMID: 19448204 DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a3d72b]
- 15 **Bakshi M**, Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods--critical review. *J Pharm Biomed Anal* 2002; **28**: 1011-1040 [PMID: 12049968 DOI: 10.1016/S0731-7085(02)00047-X]
- 16 **Yamakage M**, Hirata N, Saijo H, Satoh JI, Namiki A. Analysis of the composition of "original" and generic sevoflurane in routine use. *Br J Anaesth* 2007; **99**: 819-823 [PMID: 17959587 DOI: 10.1093/bja/acm296]
- 17 **Holzgrabe U**, Dichl BW, Wawer I. NMR spectroscopy in pharmacy. *J Pharm Biomed Anal* 1998; **17**: 557-616 [PMID: 9682143 DOI: 10.1016/S0731-7085(97)00276-8]
- 18 **Evers AS**, Dubois BW. 19F-nuclear magnetic resonance spectroscopy. Its use in defining molecular sites of anesthetic action. *Ann N Y Acad Sci* 1991; **625**: 725-732 [PMID: 2058920 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb33905.x]
- 19 **Orhan H**, Commandeur JN, Sahin G, Aypar U, Sahin A, Vermeulen NP. Use of 19F-nuclear magnetic resonance and gas chromatography-electron capture detection in the quantitative analysis of fluorine-containing metabolites in urine of sevoflurane-anaesthetized



Fernández-Ginés FD *et al.* Sevoflurane dilution: A stability study

- patients. *Xenobiotica* 2004; **34**: 301-316 [PMID: 15204701 DOI: 10.1080/716494157]
- 20 Xu Y, Tang P, Zhang W, Firestone L, Winter PM. Fluorine-19 nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy of sevoflurane uptake, distribution, and elimination in rat brain. *Anesthesiology* 1995; **83**: 766-774 [PMID: 7574056 DOI: 10.1097/0000542-199510000-00016]
- 21 Cardona D, Castaño MED, Saldarriaga CN, Quiñones W, Torres RLF, Echeverri F. Application of nuclear magnetic resonance (NMR) in drugs analysis. *Vitae* 2003; **10**: 80-88. Available from: URL: https://www.researchgate.net/publication/2370_25733_APLICACION_DE_L
- A RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR RMN EN EL ANALISIS DE MEDICAMENTOS
- 22 Council of Europe (COE). European Pharmacopoeia 2007. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe
- 23 The United States Pharmacopoeia. 31st ed. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention (USP)
- 24 Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother*; **6**: 185-187 [PMID: 26312010]
- 25 Council of Europe (COE). European Pharmacopoeia 2007. 6th ed. Method 2.4.24. Identification and control of residual solvents. Strasbourg: Council of Europe

P- Reviewer: Guaragna A, Yanev S S- Editor: Kong JX
L- Editor: A E- Editor: Lu YJ



III.3 Artículo 3.

Reply to a Letter: Chronic Venous Ulcer Treatment with Topical Sevoflurane

Se abarcan los objetivos 1.a, 1.b, 4 y 5. En esta carta, se debate con el autor sobre la eficacia, seguridad y la acción antimicrobiana *in vivo* desde nuestra experiencia, así como la eficacia analgésica y la cicatrización con los 36 pacientes tratados hasta aquel momento.

LETTER TO THE EDITOR

Reply: to Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane by Imbernón *et al.*

Dear Editors,

We have read with interest the article by Imbernón *et al.* on treatment of chronic venous ulcer with topical sevoflurane (1). It has been documented that sevoflurane instillation into skin ulcers has a rapid, intense and durable anaesthetic effect (2,3). The authors describe a case report that showed quick, intense and lasting analgesic effect but without finding a sensitisation capacity for sevoflurane.

Off-label protocol use of topical sevoflurane in the management of patients with long-standing refractory decubitus and vascular ulcers was submitted to and approved by the Institutional Ethics Committee. We have treated 36 patients with this pathology. In 34 of 36 (94.4%) of our patients treated for a mean of 10.5 months (3–24 months), topical instillations of sevoflurane allowed an excellent control of basal pain, with rapid, intense and lasting relief, as well as an improvement in the quality of life and a significant reduction in the consumption of analgesics. Loss of efficacy over time was not observed, which appears to indicate the absence of de-afferentiation phenomena commonly observed with other topical treatments such as capsaicin (4). After treating patients for 19–24 months we did not observe any sensitisation phenomena with the use of sevoflurane.

At this point we address three issues.

The first issue concerns the intense, analgesic and lasting effect for 8 hours. The duration of effect is highly variable, ranging from 2–48 hours.

The second issue is the statement of the authors about the fact that most of the right leg ulcers were healed after 3 weeks of treatment with no evidence of recurrence or new lesions. In our experience, there is a gradual but slow closure of skin ulcers and a high rate of recurrence by inclusion criteria (patients with Venous Clinical Severity Score ≥ 2 , in whom surgical treatment had been ruled out). This statement is in line with those presented in the 17th Annual Meeting of the European Society of Regional Anesthesia in Barcelona in October 2011, where a series of nine patients was presented, and complete ulcer healing was achieved in four.

The third question raised by Dr Imbernón concerns antimicrobial action. It has been suggested that direct application of sevoflurane has an antimicrobial effect on ulcers that are superinfected by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. An *in vitro* bactericidal effect against sensitive and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* and *Escherichia coli* has been found to proceed by an unknown action mechanism (5). In our experience, topical instillation with liquid sevoflurane on the ulcer bed does not reduce the

occurrence of infections and does not control established gram-positive and -negative infections.

Topical sevoflurane presents a favourable benefit/risk balance, with an appropriate safety and efficacy profile. The standard pharmacological management comprises the use of different drugs to promote healing and tissue regeneration, prevent infection and ease pain. Topical sevoflurane promises to be an ideal drug, and could prove to be a promising strategy for analgesia and epithelialisation to control vascular ulcers. Furthermore, infection should be controlled with ulcer cleansing and, if necessary, the use of systemic antibiotics should be proposed.

Acknowledgements

The results presented are part of the doctoral thesis within the Doctoral Program in Pharmacy of the University of Granada.

F. Dámaso Fernández-Ginés¹, Manuel Cortiñas-Sáenz², Ana Navajas-Gómez de Aranda², Rodrigo Yoldi Bocanegra³ & Francisco Sierra-García¹

¹Pharmacy Department Torrecárdenas Hospital Almería, Spain

²Anesthesiology and Pain Management Department Torrecárdenas Hospital Almería, Spain

³Vascular Surgery Department Torrecárdenas Hospital Almería, Spain

fdamaso.fernandez@gmail.com

References

1. Imbernón A, Blázquez C, Puebla A, Churrua M, Lobato A, Martínez M, Aguilar A, Gallego MA. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2016;**13**:1060–2.
2. Gerónimo Pardo M, Martínez Monsalve A, Martínez SM. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie* 2011;**40**:95–7.
3. Fernández FD, Cortiñas M, Fernández C, Morales JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Paliativa* 2015;**180**:5.
4. Smith H, Brooks JR. Capsaicin-based therapies for pain control. *Prog Drug Res* 2014;**68**:129–46.
5. Martínez M, Gerónimo M, Crespo MD. Actividad bactericida del sevoflurano frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;**27**:120–1.

III.4 Artículo 4.

Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas

Este trabajo abarca los objetivos 1.a, 1.b, 3 y 6. El objetivo del estudio fue exponer los resultados en nuestra Unidad de Dolor Crónico, de una paciente oncológica con cuidados paliativos que presentaba un cuadro álgico de difícil control analgésico tratada con sevoflurano tópico. El tema planteado en este trabajo abre una puerta de elevado interés hacia la práctica habitual de la medicina paliativa.



ELSEVIER

Medicina Paliativa

www.elsevier.es/medicinapaliativa



NOTA CLÍNICA

Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas

F. Dámaso Fernández-Ginés^{a,*}, Manuel Cortiñas Sáenz^b, Carmen Fernández Sánchez^a y José Antonio Morales-Molina^c

^a Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^b Servicio de Anestesia, Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

Recibido el 22 de enero de 2015; aceptado el 12 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Sevoflurano;
Dolor;
Úlcera cutánea;
Administración
tópica;
Cuidados paliativos

KEYWORDS

Sevoflurane;
Pain;
Cutaneous ulcer;
Topical drug
administration;
Palliative care

Resumen La presencia de úlceras cutáneas, con tendencia a la cronicidad y con mala respuesta al arsenal terapéutico-analgésico clásico, conllevan un alto grado de dolor, discapacidad y merma en la calidad de vida. Presentamos el caso de una paciente terminal con un cuadro álgico debido a la presencia de múltiples úlceras vasculares en miembros inferiores de 3 meses de evolución y de difícil manejo por mala tolerancia a anticonvulsivos y opioides mayores. Las instilaciones tópicas de forma periódica del anestésico halogenado sevoflurano sobre el lecho ulceroso lograron un excelente control del dolor basal e irruptivo a los pocos minutos de su administración, y una progresiva mejoría en la cicatrización de las úlceras sin evidenciar efectos secundarios asociados.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Topical sevoflurane: A new palliative therapeutic option for skin ulcers

Abstract The presence of cutaneous ulcers, with a tendency to become chronic and without a response to the therapeutic-analgesic arsenal available, carry a heightened degree of pain and disability and significantly compromise patient quality of life. A case is reported of a terminally ill woman with a painful condition due to the presence of multiple vascular ulcers of 3 months onset in lower right limb, and difficult to manage because of poor tolerance to anticonvulsants and major opioids. Periodically administered topical applications of halogenated anaesthetic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fdamaso.fernandez@gmail.com (F.D. Fernández-Ginés).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>

1134-248X/© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Fernández-Ginés FD, et al. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. Med Paliat. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>

sevoflurane on the ulcer bed achieved good results in baseline and breakthrough pain management within a few minutes after application and a progressive improvement in the healing of ulcers without associated adverse effects.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad oncológica en España es un problema de salud pública frecuente y complejo con una incidencia de 205,5 casos/100.000 habitantes¹. Muchos de estos pacientes precisan tratamiento paliativo del dolor crónico y para ello se utilizan diferentes fármacos antiinflamatorios, opiáceos y coadyuvantes^{2,3}. La utilización de estos fármacos experimenta un incremento exponencial año tras año en los cuadros de dolor crónico⁴. Tradicionalmente estos fármacos son utilizados por vía sistémica y están asociados a importantes efectos adversos, los cuales pueden impedir un uso correcto. El empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede originar efectos adversos a nivel hepático, cardiovascular, gastrointestinal y renal, mientras que los opiáceos pueden producir mareos, náuseas, vómitos, prurito, estreñimiento y, en pacientes con alta comorbilidad, coma y depresión respiratoria⁵.

Farmacológicamente es bien conocido que los diferentes analgésicos actúan en puntos específicos del sistema nervioso central y periférico⁶. Con la administración tópica de fármacos se alcanzan elevadas concentraciones en sitios efectores periféricos con bajos niveles sistémicos, siendo poco probable la aparición de efectos adversos a este nivel⁷. Actualmente, el beneficio de los AINE, anestésicos locales y capsicina está bien establecido en ciertas enfermedades, existiendo poca evidencia médica con clonidina, antidepresivos tricíclicos, ketamina, opiáceos y cannabinoides⁸⁻¹⁰. El sevoflurano, un derivado halogenado del éter, es un anestésico general inhalatorio que está disponible en la mayoría de los hospitales españoles, con aspecto de líquido claro e incoloro, sin aditivos ni conservantes químicos, en presentación de frasco ámbar de 250 mL¹¹, que puede tener utilidad en el tratamiento tópico de pacientes no respondedores a tratamiento convencional con analgésicos clásicos.

A continuación, exponemos un novedoso tratamiento tópico con instilaciones de sevoflurano en una paciente oncológica con úlceras cutáneas y alta comorbilidad médica asociada.

Caso clínico

Mujer de 62 años con antecedentes personales de diabetes tipo II, hipertensión arterial, angina inestable, insuficiencia renal crónica moderada, cáncer de recto avanzado (T₃N₂M₁) con metástasis pulmonares, hepáticas,

óseas e infiltración en el psoas. Presentaba cuadro de úlceras vasculares en miembros inferiores por progresión tumoral de 3 meses de evolución con linfedema asociado y sin posibilidad quirúrgica de revascularización. La paciente recibió curas periódicas con irrigaciones de suero y aplicaciones tópicas con sulfadiazina argéntica.

Presentaba un cuadro álgico por úlceras en miembro inferior derecho de características somáticas y neuropáticas, con una puntuación en el grado del dolor basal mediante una escala visual analógica (EVA) igual a 9, que le impedía realizar su actividad física y el descanso nocturno, con cuadros de dolor irruptivo incidental ante cualquier movimiento y en las curas. Presentaba mala tolerancia a anticomiciales, opiáceos mayores por cuadro de mareos, vómitos, estreñimiento y somnolencia excesiva. La medicación analgésica habitual vía iv fue paracetamol 4 g/día, metamizol magnésico 4,60-5,75 g/día, ibuprofeno 1.800 mg/día y cloruro mórfico 240 mg/24 h. Se desestimó cualquier opción analgésica invasiva, tipo catéter epidural, para el control del dolor debido al grado de progresión tumoral. Tras firmar el consentimiento informado la paciente y después de la autorización del tratamiento con sevoflurano (Abbvie®) tópico en un uso *off label* por la Comisión *off label*, se constató importante disminución del dolor de las úlceras a los 3 min de su instilación. Se continuó tratamiento durante 35 días (6 mL sevoflurano tópico/12 h), observándose una mejoría del aspecto de las úlceras. Para las instilaciones tópicas se utilizó sevoflurano puro con 0,03% (300 ppm) de agua. Se limpió la úlcera cutánea con suero fisiológico y gases estériles, se instiló sevoflurano tópico directamente sobre el lecho ulceroso, evitando que el anestésico contactara con la piel sana periulcerosa. Alrededor de 5 min tras la aplicación tópica de sevoflurano, se realizó la cura rutinaria prescrita por el cirujano vascular. El producto se conservó en jeringas de polipropileno ámbar 10 mL, protegido de la luz y a 2-8 °C (fig. 1).

En la figura 2 se expone la variación de las medidas en cm² de la úlcera y del dolor basal e irruptivo mediante la escala EVA durante todo el proceso. La paciente posteriormente abandonó el tratamiento analgésico con metamizol e ibuprofeno por buen control del dolor, disminuyendo sustancialmente la dosis de morfina y los rescates de paracetamol (1-2 g/día), que se mantuvieron para el control del dolor por su enfermedad de base. Los parámetros analíticos de función hematológica, renal y hepática durante el tiempo del tratamiento se exponen en la tabla 1.

Cómo citar este artículo: Fernández-Ginés FD, et al. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. Med Paliat. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>



Figura 1 Jeringa precargada de sevoflurano para tratamiento tópico domiciliario.

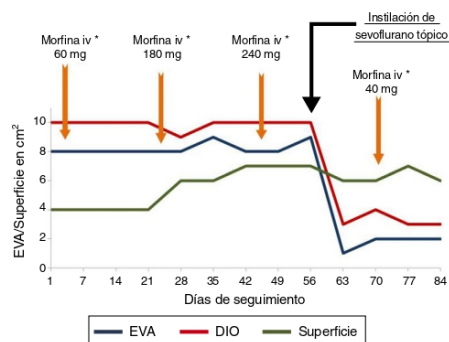


Figura 2 Evolución de la superficie ulcerosa en cm², dolor basal e irruptivo (DIO) mediante una escala visual analógica (EVA) antes/tras instilación de sevoflurano tópico. *Evolución de la dosis de morfina iv administrada cada 24 h antes y tras la instilación de sevoflurano tópico.

Discusión

En nuestra paciente, la instilación tópica de sevoflurano permitió un excelente control del dolor basal, con un alivio rápido, intenso y duradero, así como una mejoría en su calidad de vida y una reducción notable del consumo de

analgésicos (fig. 2). La supresión de las altas dosis de AINE pudo ayudar a preservar la función renal y hepática de la paciente, así como la aparición de episodios de hemorragia gastroduodenal y complicaciones cardiovasculares. Del mismo modo, se disminuyó sustancialmente la administración de opiáceos, aspecto importante en este caso por la comorbilidad basal y la somnolencia excesiva que presentaba la paciente. Por otra parte, existe la certeza de que los opioides actúan en la modulación del sistema inmune y existe un creciente interés en dilucidar las posibles influencias del uso de opiáceos en el manejo de pacientes con dolor⁷. La diana potencial del efecto inmunosupresor de los opiáceos no se conoce bien, pero distintos estudios parecen indicar conexiones bidireccionales entre los sistemas neural, endocrino e inmunológico, con implicaciones a nivel del sistema nervioso central^{5,12,13}.

El efecto analgésico del sevoflurano puede depender de su llegada a las terminaciones nerviosas libres¹⁴, por lo que el efecto analgésico estaría interferido por cualquier capa epidérmica que suponga una barrera a la difusión del fármaco halogenado. En nuestra experiencia, existió un excelente control del dolor basal e irruptivo predecible de las curas con este producto. Estos resultados son coincidentes con los trabajos de Gerónimo et al.¹⁵ y Martínez et al.¹⁰, en los que la analgesia producida por el sevoflurano tópico fue tan intensa que permitió el desbridamiento quirúrgico de una úlcera isquémica¹⁰. Además, la aplicación tópica de sevoflurano podría ser extrapolable a úlceras tumorales y también a úlceras vasculares crónicas de pacientes con enfermedad no oncológica avanzada. El control del dolor irruptivo predecible y no predecible por estas lesiones cutáneas permitió no emplear fentanilo de liberación rápida y evitar una posible aparición de conductas aberrantes, por los factores de riesgo asociados en esta paciente^{5,16}.

Los trabajos anteriormente referenciados evidencian una acción bactericida del producto, así como una significativa mejoría en la cicatrización de la úlcera tras el inicio de las instilaciones^{10,11}. En nuestro caso, este punto fue secundario por la enfermedad de base avanzada y por la ausencia de infección en el cultivo. Sin embargo, si objetivamos una disminución en el grado de evolución de las lesiones, así como una tendencia progresiva a la cicatrización de las úlceras (fig. 3).

En nuestra paciente, no se observaron alteraciones analíticas de función renal, hepática ni hematológica (tabla 1). La ausencia de toxicidad pudo deberse a una absorción sistémica escasa o nula del sevoflurano al aplicarlo sobre

Tabla 1 Evolución de la función renal, hepática y hematológica tras la instilación de sevoflurano tópico

Parámetros analíticos	Día 0	7 días	21 días	35 días	Dif. día 35 vs. día 0 (%)	Valores de referencia
Urea (mg/dL)	163	141	132	121	-26	[10-50]
Creatinina (mg/dL)	2,7	2,1	2,3	2,0	-26	[0,20-1,40]
GOT (U/l)	62	47	41	42	-32	[4-38]
GPT (U/l)	51	44	44	43	-16	[4-40]
GGT (U/l)	49	44	52	51	+4	[9-58]
Fosf. alcalina (U/l)	105	111	99	108	+3	[33-96]
Colinesterasa (U/l)	6.545	5.789	7.233	6.345	-3	[5-12]
Leucocitos (cel/mm ³)	11.678	11.432	10.432	8.677	-26	[4.800-10.800]
Plaquetas (cel/mm ³)	148.000	147.000	187.000	189.700	+28	[130-450.000]

Cómo citar este artículo: Fernández-Ginés FD, et al. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. Med Paliat. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>



Figura 3 Evolución de las diferentes úlceras antes (imagen izquierda) y después (imagen derecha) del tratamiento con sevoflurano tópico.

una herida con compromiso circulatorio⁷. Durante el tratamiento con sevoflurano tópico no apreciamos un efecto sensibilizante. El único efecto indeseado observado fue la aparición de prurito en los bordes de la herida e irritación de la piel circundante tras repetidas aplicaciones¹¹, el cual se mitigó en gran parte con la precaución de colocar torundas alrededor de la úlcera, sin precisar tratamiento farmacológico adicional.

Conclusiones

La utilización de sevoflurano tópico en pacientes con úlceras cutáneas dolorosas puede ser una alternativa cuando no se consigue el objetivo terapéutico con la analgesia convencional. La facilidad de aplicación, la rápida instauración del efecto analgésico así como la cicatrización progresiva de las úlceras tras la aplicación de este fármaco podrían posicionar esta terapia como un tratamiento alternativo a considerar en pacientes con cualquier úlcera cutánea dolorosa de difícil manejo. Nuevos estudios con un mayor número de pacientes deberían realizarse para confirmar los resultados obtenidos hasta el momento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los resultados presentados son parte de la tesis doctoral realizada dentro del Programa de Doctorado en Farmacia de la Universidad de Granada.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
2. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs*. 2001;61:955–77.
3. Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. *Cancer J*. 2013;19:379–89.
4. Mowry J, Spyker D, Cantilena L, Bailey J, McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison

Cómo citar este artículo: Fernández-Ginés FD, et al. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Paliat*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>

- Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2014;52:1032-283.
5. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162:276-86.
 6. McCleane G. Topical analgesics. *Anesthesiol Clin.* 2007;25:825-39.
 7. De Leon-Casasola OA. Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: The role of topical analgesia. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33:356-64.
 8. Pereira M, Carvalho AP, dos Santos J. Topical analgesics. *Rev Bras Anestesiol.* 2012;62:244-52.
 9. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010.
 10. Gallagher R. Management of painful wounds in advanced disease. *Can Fam Physician.* 2010;56:883-5.
 11. AbbVie, FT-61451.2007. Ficha técnica del producto (Sevorane®). [consultado 20 Ene 2015]; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451.ft.pdf>
 12. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med.* 2006;20:9-15.
 13. Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking pain at its source: New perspectives on opioids. *Nat Med.* 2003;9:1003-8.
 14. Martínez A, Gerónimo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiopata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y cicatrización.* 2011;6:46-9.
 15. Gerónimo M, Martínez A, Martínez M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie.* 2011;40:95-7.
 16. Jiménez PA, Quiñones A, Núñez JM. Conductas aberrantes asociadas al empleo de fentanilos rápidos en pacientes oncológicos terminales: a propósito de un caso. *Med Paliat.* 2013;20:26-31.

Cómo citar este artículo: Fernández-Ginés FD, et al. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Paliat.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>

III.5 Artículo 5.

Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report

Se abordan los objetivos 1.a, 1.b y 6. Este documento aborda el interés en la práctica clínica diaria de sevoflurano tópico como tratamiento analgésico paliativo, en pacientes oncológicos. El objetivo de este trabajo fue presentar los resultados del uso de sevoflurano tópico en un paciente con cáncer de pene que presentaba lesiones ulceradas dolorosas a nivel locorregional a consecuencia de la radioterapia. Este es el primer trabajo descrito hasta la fecha donde el paciente recibe la dosis más alta publicada de sevoflurano tópico, reduciendo así la dosis diaria de opiáceos mayores que recibía el paciente.

Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report

F Dámaso Fernández-Ginés,¹ Manuel Cortiñas-Sáenz,²
Ana Navajas-Gómez de Aranda,³ María del Carmen Navas-Martínez,⁴
José Antonio Morales-Molina,⁵ Francisco Sierra-García,¹ Héctor Mateo-Carrasco⁶

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/ejhp-2017-001421>).

¹Pharmacy Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain

²Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain

³Anaesthesiology and Critical Care Medicine Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain

⁴Urology Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain

⁵Pharmacy Department, Hospital of Poniente, Almería, Spain

⁶Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK

Correspondence to

F Dámaso Fernández-Ginés, Pharmacy Department, Torrecárdenas Hospital, Almería 04009, Spain; fdamaso.fernandez@gmail.com

Received 11 October 2017
Accepted 19 December 2017

SUMMARY

A Caucasian 39-year-old male patient with a poorly-differentiated infiltrating epidermoid penile carcinoma with urethral invasion was diagnosed. The patient received concomitant adjuvant chemotherapy with radiotherapy in the palliative setting, which produced painful ulceration of tumour lesions at loco-regional level (Numerical Rate Scale, NRS=9). The patient consented for treatment with direct topical sevoflurane instillations, at initial doses of 1 mL/cm² of ulcerated area, as per unit protocol. The local use of undiluted sevoflurane achieved a marked reduction of the pain score in both nociceptive and irruptive pains (average NRS=3 immediately post-application). This improvement was corroborated by a decline in total morphine needs, any adverse events associated with major opiates. PGI-I and CGI-I scales were used before and after treatment with topical sevoflurane to assess patient and clinician perceptions of improvement in the quality of life. The pharmacy of our hospital had the responsibility to elaborate pre-loaded syringes with sevoflurane so that the patient was instilled simply and comfortably.

BACKGROUND

The pharmacy of our hospital had the responsibility of elaborating the syringes preloaded with sevoflurane under sterile working conditions in a vertical laminar flow hood, taking into account that the syringe was opaque, polypropylene material with a stopper that would avoid the exit of the volatile liquid, the aim of which was that the both the patient themselves at home and the nursing staff could instill sevoflurane on the ulcer easily and comfortably.

This paper describes the emerging off-label use of topical sevoflurane in painful skin ulcers, as well as highlighting the role of the pharmacist in an area with traditional low clinical input from the pharmacy team.

CASE PRESENTATION

This paper concerns a Caucasian 39-year-old male patient with a diagnosis of poorly-differentiated infiltrating epidermoid penile carcinoma with urethral invasion, first diagnosed in 2014. The past medical history of the patient was significant for smoking (15 pack-years), high blood pressure and previous left myocardial infarction (2013). The patient had a partial penectomy in August 2014. In 2015, new palpable right inguinal adenopathies were evidenced (upgrading the tumour to

pT3N2M1), for which the patient had an iliac and inguinal lymphadenectomy, plus complete scrotal resection.

The patient received concomitant adjuvant chemotherapy as palliative treatment with weekly cisplatin 30 mg/m² during 6 weeks in combination with 18MV photon radiotherapy (reaching a dose of 56 Gy), which produced ulceration of tumour lesions at loco-regional level.

Following this, 6 months after the first dose of the chemotherapy, the patient received one cycle of weekly paclitaxel 80 mg/m² (days 1, 8 and 15). This was discontinued due to fever and general decay. Finally, the patient was referred to the Palliative Care Unit in December 2015 for the palliative management of the disease.

Shortly after, the patient developed increasingly painful inguinal ulcers, reaching 13 cm² in size and a score of 9 in the Numerical Ratings Scale (NRS). Pain relief therapy consisted of high-dose opioids (equivalent to 800 mg/day of morphine base), plus other adjuvant pain-relief measures and standard wound care. These therapies proved ineffective for pain control, further resulting in nausea and constipation due to high-dose opioids.

Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) and Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scales¹ were used before and after treatment with topical sevoflurane to assess patient and clinician perceptions of improvement in the quality of life, respectively.

INVESTIGATIONS

The prevalence of tumour-related skin ulcers is estimated between 0.6% and 9% for all tumour types.² Their pharmacological management is complex and may require the use of strong opioids and in some cases even sedative agents to alleviate the associated pain.^{3,4} Nevertheless, the evidence supporting the use of topical analgesia is unclear.⁴

Sevoflurane (CH₂F-OCH[CF₃]₂) is a highly-fluorinated methyl-isopropyl ether-derivative widely used in the induction and maintenance of general anaesthesia in adult and paediatric patients.⁵ Sevoflurane (Sevorane, AbbVie, Campoverde di Aprilia, Italy) induces muscle relaxation and reduces pain sensitivity by decreasing the extent of gap junction mediated cell-cell coupling and altering the activity of the channels that underlie the action potential.⁴ In addition, sevoflurane exhibits in vitro broad-spectrum bactericidal action.⁶

In recent years, emerging evidence shows beneficial effects derived from the use of topical



To cite: Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, et al. *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejhp-2017-001421.

Case report

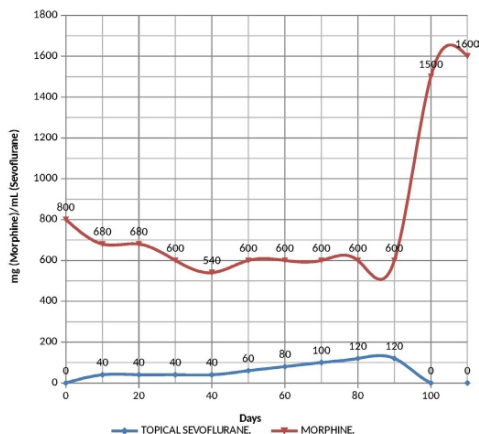


Figure 1 Morphine sulphate (mg) and sevoflurane (mL) requirements over time.

sevoflurane in the management of vascular ulcers. The novel use of topical sevoflurane as a local anaesthetic has generated interest among clinicians, due to the seemingly intense and durable pain relief induced after topical application.⁷⁻¹¹ In this respect, a pilot study on the role of topical instillations of sevoflurane in the management of refractory chronic venous ischaemic ulcers recently published by this group showed a marked reduction in pain scores, as well as promoting wound healing.¹⁰

The safe use of topical sevoflurane at high doses as an adjuvant treatment to standard analgesia and other pharmacologic and non-pharmacologic measures in the management of a patient with complicated primary penile skin neoplasia is reported and discussed herein.

TREATMENT

In view of the fact that the pain associated with the ulcers represented a therapeutic challenge, the patient was offered the possibility of receiving treatment with topical sevoflurane in an off-label indication.

The patient signed the informed consent for treatment with direct topical sevoflurane instillations as per the Pain Unit local protocol (see online supplementary additional material). 1 mL/cm² of ulcerated area.

The self-reported baseline resting pain score was 9, despite high opioid doses. Five minutes post-application (requiring 40 mL of sevoflurane), the pain score was reduced to NRS=3. The analgesic effect was maintained for 24 hours for the first weeks of use. However, due to the quickly-progressing course of the disease, these doses had to be increased to 40 mL every 8 hours (120 mL daily) to achieve good pain control. Throughout treatment, the patient did not present any local or systemic adverse effects related to the application of topical sevoflurane.

PGI-I and CGI-I scales were used on the patient before starting with topical sevoflurane to assess quality of life pre-and-post sevoflurane, obtaining a result of 'a little better' in both cases.

OUTCOME AND FOLLOW-UP

In combination with wound hygiene and best supportive care, sevoflurane instillations achieved a marked and durable pain

Table 1. Evolution in time of renal, hepatic and haematologic function, and electrolyte balance during sevoflurane treatment

Reference values	Time (days)					
	Basal value	15	30	60	90	
Urea (mg/dL)	10-50	39.1	62.4	88.2	71.1	52.6
Creatinine (mg/dL)	0.2-1.3	0.91	0.46	0.59	0.61	0.45
Bilirubin (mg/dL)	0.1-1.3	1.18	0.68	0.87	1.62	0.96
AST (U/L)*	4-38	31.2	24.2	19.8	15.4	14.2
GPT (U/L)†	4-40	49.9	40.2	41.1	30.1	27.4
GGT (U/L)‡	8-61	59.3	829	897	1439	1578
Sodium (mEq/L)	136-145	140	130	131	133	130
Potassium (mEq/L)	3.3-5.1	4.93	4.74	4.74	4.49	5.81
Calcium (mg/L)	8.4-10.2	11.2	11.7	11.9	12.6	12.5
Haemoglobin (g/dL)	13-16.5	12.2	10.6	10.2	8.81	8.9
Leukocytes (cell/mm ³)	4.8-10.8	7.88	47.9	20.5	36.5	27.7
Platelets (cell/mm ³)	130-450	184	637	476	382	268
INRS	0.84-1.16	1.05	1.12	0.99	0.97	1.09
TpTA (seconds)¶	0.8-1.2	1.02	1.04	0.96	1.03	1.08
CRP (mg/dL)**	0.0-0.5	0.42	45.6	22.8	25.3	16.5

*Aspartate aminotransferase.
 †Glutamic-pyruvic transaminase.
 ‡Gamma-glutamyl transpeptidase.
 §International Normalised Ratio.
 ¶Activated Partial Thromboplastin Time.
 **C-reactive protein.

reduction of both baseline nociceptive pain (average of a NRS score of 3 immediately post-application), and irruptive pain (associated with wound cleansing) (average NRS of 3 immediately post-application), as well as minimising the need for immediate-release morphine sulphate administrations (see figure 1).

Nonetheless, the sevoflurane daily requirements increased progressively, parallel to the appearance of new ulcerative inguinal lesions, achieving a total of 120 mL/day in three divided doses. In 2016, 3 months after the initiation of treatment with sevoflurane, a number of systemic complications associated with the natural course of the disease and the patient baseline pathologies (repeated urinary tract infections, hypochromic anaemia, electrolyte disturbances, severe protein-energy malnutrition and respiratory insufficiency) lead to multi-organ failure and death. As we can see in figure 1, topical sevoflurane is interrupted at 100 days due to clinical worsening of the patient and subsequent sedation.

In this report, the patient achieved a remarkable, immediate and durable (24 hours of analgesic effect) reduction in pain scores, which was accompanied by an improvement in quality of life because pain perception ratings of 'much better' relative to specified points on the PGI-I and CGI-I scales. The improvement of pain was corroborated by the decline in total morphine needs (see figure 1), particularly in the first 40 days of treatment, although eventually the patient required progressive increases in daily requirements due mostly to deterioration of his condition and increment of the ulcerated area.

An episode of moderate hypercalcaemia (see table 1) was observed. No systemic effects or other sevoflurane-mediated toxicities were observed through the entire period of study, as evidenced by the periodical clinical assessments and laboratory results. This is persuasive of a negligible absorption after topical administration, despite the increased tissue permeability, being the sole adverse event associated with topical sevoflurane administrations, the appearance of a reddened itchy zone surrounding the application.

DISCUSSION

The evidence supporting the use of topical anaesthesia in wounds associated with pain is not conclusive and somewhat controversial.⁴ A 2012 Cochrane review evaluating eight randomised clinical trials totalling 813 patients showed an improvement in debridement pain in patients receiving an eutectic mixture of local anaesthetic (lidocaine-prilocaine 5%), or slow release foam ibuprofen dressings compared with placebo.¹² Additionally, some studies reported positive outcomes in pain scores and wound healing of topical nitroglycerin, honey or capsaicin preparations.¹³⁻¹⁵

This case showed a beneficial effect of topical sevoflurane instillations in achieving reductions of pain scores in both nociceptive and irruptive pain in a patient with severe skin ulcers associated with metastatic penile cancer. This is in line with a previous report by this group in a patient with metastatic rectal cancer-related cutaneous ulcers, and although conducted in a different setting, as well as with previous reports of poorly-controlled varicose and ischaemic vascular ulcers published by other authors.^{8-11 13}

The mechanism through which sevoflurane achieves its analgesic effect remains unclear. A work by Fassoulaki et al suggested that a high sevoflurane intracellular pool promotes the activation of potassium channels and inactivation of sodium channels, which would be ultimately responsible for its peripheral analgesic actions, although the role of calcium channels is still to be elucidated.¹⁶ Cantrell et al published a case of abuse by sevoflurane with an analysis of severe hypocalcaemia and hyperkalaemia, probably due to a release of inorganic fluoride from the metabolism of this in the plasma.¹⁷ It is also noteworthy that calcium levels were elevated in this patient: the hypercalcaemia could be explained by the overproduction of parathormone-like substances secreted by the epidermoid carcinoma.¹⁸ Additionally, sevoflurane has been related to high calcium levels.¹⁹

In addition to its analgesic effect, sevoflurane has been attributed to antimicrobial and pro-epithelising effects. Its antibacterial actions derive from its cell membranes' solvent properties, which seem to be more prominent against gram-negatives. In this case, it is unclear whether the non-occurrence of wound infections or other complications associated with bacterial overgrowth were in relation to the local use of the halogenated agent, since the patient received several courses of broad-spectrum antibiotics due to repeated urinary tract and respiratory infections during the treatment period.²⁰⁻²³ Likewise, it was difficult to determine if any other action, particularly wound healing, occurred as a result of the use of the anaesthetic, mostly due to the progression of the underlying process.

Some evidence though points towards the fact that the promotion of wound healing could be actually derived from a combination of other actions such as better pain control (allowing better cleaning and debridement, thus in turn resulting in better oxygenation of the tissues) and the suppression of bacterial overgrowth.²⁴

In conclusion, this report highlights the use of topical instillations of sevoflurane directly over the skin lesion in the management of cancer-associated cutaneous ulcers refractory to high-dose opioids plus other hygienic measures. Sevoflurane achieved immediate, intense and durable pain relief when used in combination with standard hygienic measures and analgesia, or where these alone failed to achieve its purpose. As well as having some other advantages (good penetration due to its liquid form, ease of use, absence of side effects, and potential antibacterial and healing-promoting actions) suggest that topical sevoflurane

might play a role in the management of refractory ulcers in palliative care for cancer patients. However, further research in a larger population is required to confirm these properties, as well as to analyse its long-term risk-benefits.

Learning points

- ▶ This novel treatment offers an effective treatment in the pain management of ulcers in palliative care for cancer patients
- ▶ The daily morphine requirements decreased during sevoflurane use, thus resulting in fewer adverse events associated with high doses of opioids
- ▶ The patient tolerated long-term use of sevoflurane at the highest dose ever reported in an oncological ulcer, without adverse events.

Correction notice This paper has been amended since it was published Online First. The corresponding author has asked us to insert an acknowledgments section.

Acknowledgements The personnel of the pharmacy and Pain Unit departments of Torrecárdenas Hospital are acknowledged for their collaboration in the study. The study results were included in work submitted by Mr F Dámaso Fernández-Ginés as part of requirements of the doctorate program in pharmacy at the University of Granada, Granada, Spain.

Contributors All authors contributed equally.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Ethical committee of the Hospital Complex Torrecardenas.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

© European Association of Hospital Pharmacists (unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

- 1 Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:26-35.
- 2 da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. A systematic review of topical treatments to control the odor of malignant fungating wounds. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:1065-76.
- 3 Woo KY, Sibbald RG. Local wound care for malignant and palliative wounds. *Adv Skin Wound Care* 2010;23:417-28.
- 4 Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc* 2013;88:195-205.
- 5 Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:331-48.
- 6 Martínez-Serrano M, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, et al. Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:84-9.
- 7 Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie* 2011;95-7.
- 8 Martínez-Monsalve A, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiopata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y Cicatrización* 2011;6:46-9.
- 9 Imberón A, Blázquez C, Puebla A, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2016;13:1060-2.
- 10 Dámaso Fernández-Ginés F, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:e176-e182.
- 11 Fernández-Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, et al. Sevoflurano tóxico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Paliat* 2017;24:104-8.
- 12 Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001177.
- 13 Jimenez ER, Whitney-Caglia L. Treatment of chronic lower extremity wound pain with nitroglycerin ointment. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2012;39:649-52.
- 14 Mayer A, Slezak V, Takac P, et al. Treatment of non-healing leg ulcers with honeydew honey. *J Tissue Viability* 2014;23:94-7.
- 15 Smith H, Brooks JR. Capsaicin-based therapies for pain control. *Prog Drug Res* 2014;68:129-46.

Case report

- 16 Fassoulaki A, Skouteri I, Siáfaka I, et al. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anaesth* 2005;52:951-7.
- 17 Cantrell FL. A fatal case of sevoflurane abuse. *Clin Toxicol* 2008;46:918-9.
- 18 Ilardi CF, Faro JC. Localization of parathyroid hormone-like substance in squamous cell carcinomas. An immunoperoxidase study with ultrastructural correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:752-5.
- 19 Jiang J, Jiang H. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (review). *Mol Med Rep* 2015;12:3-12.
- 20 Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, et al. Topical sevoflurane and healing of a post-operative surgical site superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and susceptible *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect* 2014;15:843-6.
- 21 Giorgi A, Parodi F, Piacenza G, et al. Antibacterial and antifungal activity of isoflurane and common anesthetic gases. *Minerva Med* 1986;77:2007-10.
- 22 Johnson BH, Eger EI. Bactericidal effects of anesthetics. *Anesth Analg* 1979;58:136-8.
- 23 Ferrara P, Domingo-Chiva E, Selva-Sevilla C, et al. Irrigation with liquid sevoflurane and healing of a postoperative, recurrent epidural infection: a potential cost-saving alternative. *World Neurosurg* 2016;90:702.e1-5.
- 24 Bhattacharya S, Mishra RK. Pressure ulcers: current understanding and newer modalities of treatment. *Indian J Plast Surg* 2015;48:4-16.



Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report

F Dámaso Fernández-Ginés, Manuel Cortiñas-Sáenz, Ana Navajas-Gómez de Aranda, Maria del Carmen Navas-Martinez, José Antonio Morales-Molina, Francisco Sierra-García and Héctor Mateo-Carrasco

Eur J Hosp Pharm published online January 11, 2018

Updated information and services can be found at:
<http://ejhp.bmj.com/content/early/2018/01/20/ejhpharm-2017-001421>

	<i>These include:</i>
References	This article cites 23 articles, 1 of which you can access for free at: http://ejhp.bmj.com/content/early/2018/01/20/ejhpharm-2017-001421#ref-list-1
Email alerting service	Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Topic Collections	Articles on similar topics can be found in the following collections Palliative care (2)
--------------------------	---

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

III.6 Artículo 6.

Pain management & opioid dose reduction with topical sevoflurane instillations in intractable pain ulcers: a case report.

Se abordan los objetivos 1.a, 1.b, 5 y 6. La cuestión planteada en este documento evalúa la aplicación tópica de sevoflurano como interés en la práctica clínica habitual para el manejo del dolor en pacientes con UC que cursan con una pobre tolerancia a los opiáceos y una cicatrización tórpida. El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de un paciente con un dolor severo de difícil manejo debido a tres úlceras vasculares de 24 meses de evolución, tratado con sevoflurano tópico durante 111 días.

Pain management & opioid dose reduction with topical sevoflurane instillations in intractable venous ulcers: a case report

Running title: Reduction of pain & opioid use with topical sevoflurane

Fernández-Ginés, F. Dámaso; Cortiñas-Saenz, Manuel; Agudo-Ponce, Desiré; Morales-Molina, José Antonio; Fernández Sánchez, Carmen; Sierra-Garcia, Francisco

F. Dámaso Fernández-Ginés, Mpharm*. Clinical Pharmacy Specialist. Pharmacy Department. Torrecárdenas University Hospital, Almería, Spain.

Manuel Cortiñas-Sáenz, M.D, PhD. Anesthesiology Specialist. Anesthesiology and Pain Management Department. Torrecárdenas University Hospital, Almería.

Desirée Agudo-Ponce, M.D. Anesthesiology Resident. Anesthesiology and Pain Management Department. Torrecárdenas University Hospital, Almería.

José Antonio Morales-Molina Mpharm, PhD. Clinical Pharmacy Specialist. Pharmacy Department. Public Health Agency of Poniente, El ejido.

Carmen Fernández-Sánchez M.D, PhD. Pharmacology Specialist. Pharmacy Department. Torrecárdenas University Hospital, Almería.

Francisco Sierra-García, Mpharm. Clinical Pharmacy Specialist. Pharmacy Department.
Torrecárdenas University Hospital, Almería.

***Correspondence:**

F. D. Fernández-Ginés

Torrecárdenas University Hospital

HermanosDonantes de Sangre S/N
04009- Almería, SPAIN

Vascular ulcers (VU) constitute a major cause of pain and disability, and significantly compromise quality of life. VU have a natural tendency to become chronic and in many cases exhibit an unsatisfactory response to many of the standard therapeutic options. The case of a 73 year-old Caucasian female with severe pain and poorly-controlled pain (Visual Analogic Scale-VAS- of 8-9) due to three lower leg long-standing VUs is reported and discussed herein. The patient was treated with topical instillations of undiluted sevoflurane as per institutional *off-label* protocol (starting doses of 1mL/cm² twice a day, and up-titrated according to response to a maximum of 7 mL twice daily). The VAS score dropped to 0-1 shortly after initiation of therapy and remained stable throughout treatment up until the closure of the observations. Subsequently, opioid therapy was gradually tapered down and ultimately abandoned. Sevoflurane application resulted on adequate and sustained pain management of refractory VU, with no significant side effects. On account of its beneficial effectivity and safety profiles, topical sevoflurane emerges as an add-on alternative for the long-term management of VU, and potentially other painful conditions.

KEYWORDS: Pain, vascular ulcer, topical drug administration, opioids, sevoflurane.

INTRODUCTION

Vascular ulcers (VU) are chronic skin lesions involving loss of tissue integrity induced by an underlying pathologic process of vascular origin. VU generally have little

tendency to heal spontaneously, and can be debilitating and hinder mobility (Fitzpatrick, Bernhard, Cropley, 1999).

Although figures vary substantially according to the source, it is estimated that VU will affect between 1 and 2% of all individuals during their lifetime (Järbrink *et al*, 1999). VU represent a serious healthcare problem with deep socio-economic consequences (Herber, Schnepp, Rieger, 2007; Andrea, 2016; Vowden, Vowden, 2016).

The therapeutic management of VU is usually multi-disciplinary and includes basic wound hygiene, compression therapy, use of dressings, debridement surgery, antibiotic treatment, pentoxifylline to improve microcirculatory blood flow, and pain control (Andrea, 2016).

Pain management is complex and often requires the use of high-dose opioids, which represent the mainstay of therapy, usually in combination with other oral or topical agents, albeit the role of the latter remains unclear (Rüger *et al*, 2008; Briggs, Nelson, Martyn 2012). Recently, several studies have reported the use of topical instillations of the inhaled anaesthetic sevoflurane in the management of VU-associated pain (Gerónimo, Martínez, Martínez, 2011; Martínez, Gerónimo, 2011; Chu *et al*, 2008; Fernández *et al*, 2017; Fernández *et al*, 2018). The case of a female patient treated with topical sevoflurane in the management of refractory VU is reported and discussed herein.

MATERIAL AND METHODS

A 73 year-old Caucasian female was referred to the Pain Unit complaining of severe pain associated to three long-standing VU (>24 months), located in the right lowerlegand measuring between 3 and 7cm².The baseline Visual Analogic Scale (VAS) was consistently reported as 8-9 despite regular painkillers (see medications below). Pain had both somatic and neuropathic features and was exacerbated by mobilisation and daily toileting of wounds, thus preventing daily activities and hampering night-time rest. Her performance status (PS) at presentation -a scale used to assess quality of life and patient's ability to perform routine tasks- was 2; ranges from 0 to 4, with 0 being fully functional and asymptomatic, and 4 being bedridden.No itching, oozing, or other signs of over-infection were observable on examination (wound swab culture showed no bacterial growth after seven days). The past medical history was also significant for

hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, non-revascularizable acute coronary syndrome, gastric ulcer, chronic kidney disease, and Fontaine grade IV vascular peripheral disease.

The patient had had previous poor tolerance to morphine and oxycodone (dizziness, vomit, constipation, and drowsiness), which was non responsive to opioid rotation. Regular analgesia at time of presentation included: paracetamol 4g/day, metamizole 460-575g/day, and transdermal buprenorphine 52µg/h (1 patch every 4 days).

Consent to receive treatment with *off-label* sevoflurane (Sevorane®, Abbvie, Campo verde d'Aprilia, Italy) instillations as per institutional protocol was obtained and documented in the medical notes. After wound cleaning with sterile saline, the patient received twice daily topical undiluted sevoflurane applications directly on the sore tissue. Applications were carried out with patient lying face-down, allowing the formulation to completely cover the injured areas, and using a sterile gauze to prevent contact from the overflowing fluid with surrounding healthy skin. Doses were adjusted subjected to response, achieving a maximum of 7 mL per procedure.

A marked and durable (~12h) reduction in pain scores was observed immediately after each use (see Figure 1), enabling debridement and general wound toileting. Treatment continued in an ambulatory setting for a total of 111 days. A reduction in the extent of the lesions using the Kundin scale and the Gilman's equation was noted (Figure 1) (Kundin, 1985; Gilman, 1990). Average PS shortly after initiation of therapy was 0-1. Opioid therapy was gradually tapered down and eventually discontinued, with only paracetamol as required for breakthrough pain. No other changes to regular medications were required. Due to the risk of systemic absorption of sevoflurane, routine blood tests including renal and liver profiles was requested throughout treatment, as well as wound swabs. All tests remained unremarkable (Figure 2).

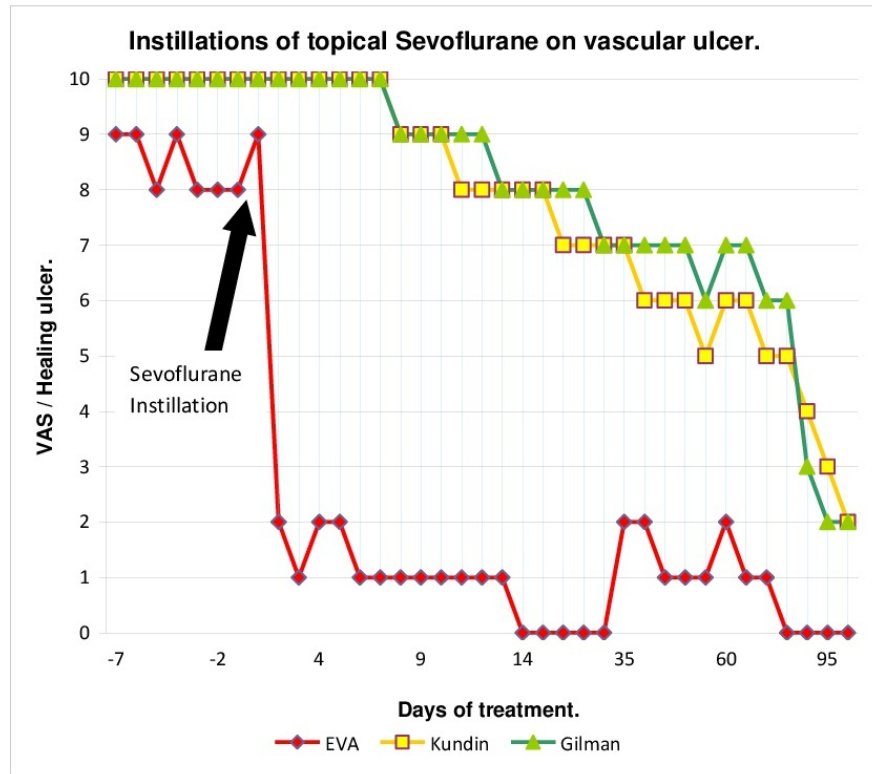


Figure 1. Pain evolution using a Visual Analogue Scale (VAS) and percentage of healing of the vascular ulcer using the Kundin equation (Ulcer surface = Long × Width × 0.875) and Gilman (linear healing ratio = Δ ulcer area / Perimeter ulcer).

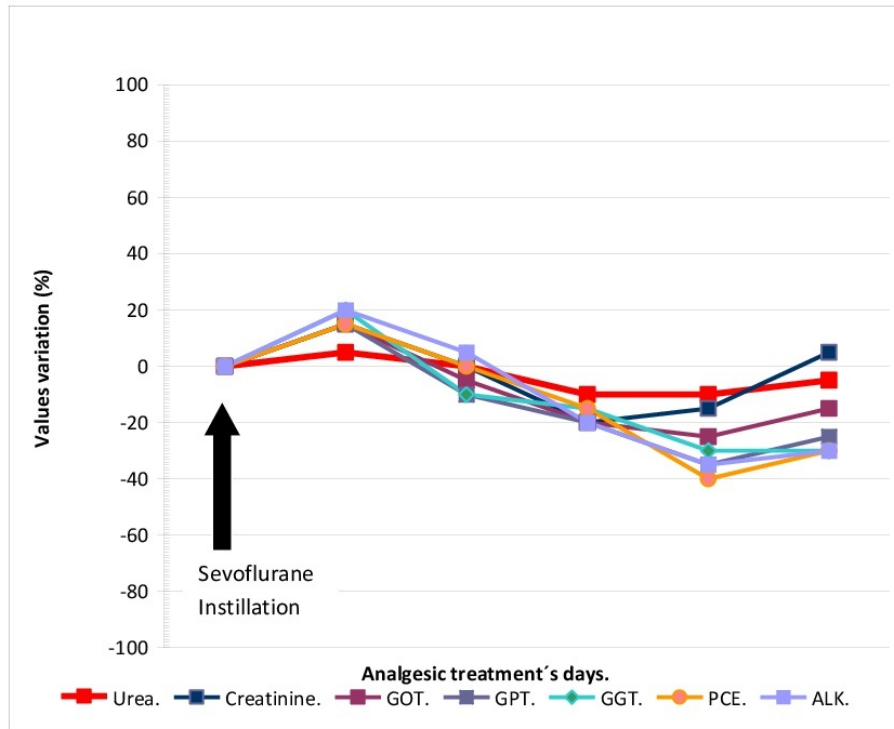


Figure 2. Variation during treatment with instillation of topical sevoflurane renal function (Urea and Creatinine), liver damage by Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) and Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT), Gammaglutamyl-transpeptidase (GGT), Plasma cholinesterase (PCE) as evaluation of the liver reserve and Alkaline Phosphatase (ALK) to evidence cholestasis.

RESULTS AND DISCUSSION

In the case reported here, a patient with long-standing intractable VU-related pain experienced a marked and durable response to direct topical sevoflurane applications. This was evidenced by a significant reduction in pain scores immediately after each intervention, which lasted approximately 12 hours. Moreover, wound size measures showed a steady decrease, which continued at the point of closure of the observations, as detailed in figure 1. Not surprisingly, this was accompanied by a noticeable improvement in the patient's PS and quality of life, though no formal assessment of the latter was conducted.

These results are consistent with previous reports on the use of topical sevoflurane in varicose and ischaemic ulcers (Gerónimo, Martínez, Martínez, 2011; Martínez, Gerónimo, 2011; Chu *et al*, 2008; Fernández *et al*, 2017; Fernández *et al*, 2018). In the same line though conducted in a somewhat different setting, other authors have reported similar effects after subcutaneous sevoflurane injections (Fernández *et al*, 2018).

From a safety perspective, none of the side effects reported in previous studies with topical sevoflurane (namely mild-to-moderate reddening and itching of surrounding skin) were observed in this patient. These could be due to a careful application technique. Regular clinical examinations and analytical findings were equally unremarkable.

Another advantage of topical sevoflurane was the gradual and sustained reduction of opioid doses, with no reported episodes of related toxicity during therapy, which arguably represent one of the main disadvantages of their long-term use. Furthermore, the relatively easiness of application and treatment acceptance facilitated its transition to primary care or domiciliary use, provided patients and district nurses receive adequate training.

In this case, sevoflurane enabled effective control of superficial and deep nociceptive and neuropathic pain, as well as wound toileting and debridement-induced breakthrough pain. The mechanism whereby sevoflurane (alongside other halogenated anaesthetics) seems to exert such central and peripheral analgesic action is not completely understood though. Some authors postulate that sevoflurane induces muscle relaxation and reduces pain sensitivity by decreasing the extent of gap junction-mediated cell-cell coupling and altering the activity of the channels that underlie the action potential (Argoff, 2013). In addition, sevoflurane possesses vasodilatory properties which

could help counteract the existing hypertension (main process underpinning the development of VU). More importantly, the increase in permeability could in turn stimulate tropism of blood cells and release of chemotactic factors necessary for wound healing (Preckel, 2005). In addition, sevoflurane exhibits *in vitro* and *in vivo* broad-spectrum bactericidal action, which might equally contribute to the pro-epithelising process by preventing overgrowth of skin pathogens (Martínez, Gerónimo, Martínez, 2017; Imbernón *et al*, 2017) This was supported by the absence of bacterial colonies in wound swab cultures obtained regularly throughout the treatment. Finally, treatment compliance (during domiciliary administrations) was acceptable, despite twice daily applications. In our case, after 111 days of treatment, no systemic or local adverse effects were observed.

Overall, these findings are in line with emerging evidence suggesting that sevoflurane may possess analgesic and healing actions through mechanisms not yet fully elucidated. Subsequently, sevoflurane could play a role in the management of complicated VU. In this regard, further studies aimed at assessing its long-term efficacy and safety, as well as its impact in quality of life in a larger cohort are under development and should help clarify some of these uncertainties.

REFERENCES

Nelson EA, Adderley, U. Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid*. 2016; 2016:1902.

Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo-ClinProc*. 2013;88(2):195-205.

Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11.CD001177

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; 55(5):290-294.

Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, de Aranda AN, Navarro-Muñoz E, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(9):e176-182.

Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Maria del Carmen Navas-Martinez⁴, José Antonio Morales-Molina, et al. Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;0:1-4.

Fitzpatrick TB, Bernhard JD, Cropley TG. The structure of skin lesions and fundamentals of diagnosis. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill 1999. p.13-41.

Gerónimo M, Martínez A, Martínez M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie.* 2011;40(2):95-97.

Gilman T. Parameter for measurement of wound closure. *Wounds.* 1990;2:95-101

Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Carl J. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2016;5(1):152.

Kundin JL. Designing and developing a new measuring instrument. *PerioperNurs Q.* 1985;8(4):37-42.

Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patient's quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:44.

Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Topical sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multi-drug-resistant organisms. *Int Wound J.* 2017;14(6):1388-1390.

Martínez-Serrano M, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Crespo-Sánchez MD. Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane. *RevEspQuimioter*. 2017;30(2):84-89.

Martínez A, Gerónimo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y cicatrización*. 2011; 6:46-9.

Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *BestPract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(3):331-48.

Rüger LJ, Irnich D, Abahji TN, Crispin A, Hoffman U, Lang PM. Characteristics of pain in patients with peripheral arterial disease. *Pain* 2008;139(1):201-208.

Vowden P, Vowden K. The economic impact of hard-to-heal wounds: promoting practice change to address passivity in wound management. *WoundInt*, 2016;7(2):10-15

Received for publication on 15th November 2018

Accepted for publication on 01st February 2019

III.7 Artículo 7.

Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers.

Aquí se abordan los objetivos 1.a, 1.b, 3, 4, 5 y 6. Se expone una cohorte de 112 pacientes con úlceras por presión dolorosas, que fueron refractarias a los opioides (o que mostraron poca tolerancia a ellos). El periodo de seguimiento fue de tres años siguiendo el protocolo aprobado por nuestra institución. Con este estudio se pretende determinar la efectividad y seguridad de sevoflurano tópico para reducir el dolor asociado en este caso con las UPP, evaluar el consumo de opioides, la capacidad microbicida de sevoflurano y la calidad de vida de los pacientes, así como su efecto general sobre el tamaño de la úlcera. Se observó que las irrigaciones tópicas con sevoflurano aplicadas directamente sobre las úlceras dolorosas, indujo un efecto analgésico rápido, intenso y duradero con una reducción en el consumo de opiáceos, sin efectos secundarios significativos. Sin embargo, nuestros resultados no mostraron una disminución en el tamaño de las úlceras comparado con el grupo de cuidados estándar.

Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers

F. Dámaso Fernández-Ginés¹ | Manuel Cortiñas-Sáenz² | Desirée Agudo-Ponce² | Ana Navajas-Gómez de Aranda² | José A. Morales-Molina¹ | Carmen Fernández-Sánchez¹ | Francisco Sierra-García¹ | Héctor Mateo-Carrasco³

¹Pharmacy Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain

²Anesthesiology and Pain Management Department, Torrecárdenas Hospital, Almería, Spain

³Department of Clinical Pharmacy, Division of Oncology, University College London Hospital, London, UK

Correspondence

F. Dámaso Fernández-Ginés, Mpharm, Clinical Pharmacy Specialist, Pharmacy Department, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Paraje de Torrecárdenas s/n, Servicio de Farmacia - 4ª Planta, CP: 04009, Almería, Spain.
Email: fdamaso.fernandez@gmail.com

Abstract

Recently, it has been reported that topical irrigations of liquid sevoflurane on the bed of painful wounds produce a rapid, intense, and lasting analgesic effect. In this paper, A cohort of 112 patients with painful pressure ulcers who were refractory to opioids (or who exhibited undesirable adverse events to them) was treated with topical sevoflurane as per local institutional policy. These patients were recruited from an intensive care unit for a period of 3 years. The main aim was to determine the effectiveness of topical sevoflurane in reducing the pain of PUs and reducing the ulcer area. Study findings are reported and discussed herein and suggest that sevoflurane is a viable and promising treatment option for PUs.

KEYWORDS

opioid, pain, pressure ulcer, sevoflurane, topical treatment

1 | INTRODUCTION

Pressure ulcers (PUs) represent one of the most frequent health problems in hospitalised patients. PUs are localised injuries to the skin and/or underlying tissue, usually over a bony prominence, as a result of pressure, possibly in combination with shear.¹ Critical patients admitted to intensive care units (ICUs) have a higher risk of developing PUs, which can worsen their clinical condition, and have also been associated with higher mortality and decreased quality of life on one hand and an increase in the length and cost of their hospital stay on the other.²⁻³ Several risk factors contribute to skin damage in critically ill patients, including nutritional deficits, decreased tissue perfusion, long-term use of a mechanical ventilator, the presence of moisture, and circulatory changes and vasopressor infusion. Separately, comorbid

conditions such as hypertension, spinal cord injury, respiratory disease, vascular disease, and diabetes mellitus have also been found to increase the risk of PUs.⁴

The pharmacological management of PUs is complex and includes pain control and the prevention and treatment of infection. Non-steroidal anti-inflammatory drugs usually constitute the first choice for mild to moderate painful acute soft-tissue lesions, whereas opioids like morphine sulphate and transdermal fentanyl are reserved for severe pain.⁵ Cleansing and debridement are also crucial in preventing over-infection of wounds, but these can be extremely painful, even after administration of large doses of opioids. High morbidity and mortality associated with opiates prompted the Centre for Disease Control and Prevention and the Food and Drug Administration to provide new opioid-prescribing guidelines for patients suffering from acute and chronic pain.⁶

Sevoflurane (C₄H₃F₇O) is a highly fluorinated, ether-derived molecule widely used as an inhaled anaesthetic in the induction and maintenance of general anaesthesia. In

This study is to be included in the work submitted by the corresponding author, F. Dámaso Fernández-Ginés, as part of the Doctorate Program in Pharmacy by the University of Granada, Spain.

© 2019 Medicalhelpline.com Inc and John Wiley & Sons Ltd

Int Wound J. 2019;1-8.

wileyonlinelibrary.com/journal/iwj

1

recent years, some evidence has emerged highlighting its central and peripheral analgesic effects, even after topical application, as well as its wound-healing properties in skin ulcers.⁷ Furthermore, halogenated anaesthetics have shown potent bactericidal activities in liquid state, seemingly via a direct toxic action over the cellular membranes.^{8,9}

The aim of this study was to determine the effectiveness of topical sevoflurane in reducing the pain of PUs, as well as in decreasing the ulcer area in a cohort of opioid-refractory patients or those who presented unacceptable toxicities.

2 | METHODS

A prospective observational study was conducted in a surgical ICU of a university-affiliated hospital. All adult patients admitted between October 2013 and October 2016 who met the following criteria were included: age ≥ 18 years and ICU length of stay ≥ 96 hours. Exclusion criteria were known or suspected malignancy of the current ulcer and stages I and IV PUs.

Patients were followed up for 28 days post-discharge from ICU and were divided into two groups based on the presence or absence of severe opioid toxicity (constipation, decreased bowel motility, ileus, postoperative nausea and vomiting, sedation, and delirium). All patients were provided standard-of-care treatment according to the treating clinician. Analgesia in patients who exhibited severe opioid toxicity consisted of topical sevoflurane in addition to the minimum required opioids as per off-label protocol by the local ethical committee (local ref: CCF-SEV-2014-01; approved date: 24 September 2013). The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in approval by the institution's human research review committee. Informed consent was obtained. Undiluted sevoflurane (Sevorane, AbbVie, Campoverde di Aprilia, Italy) in preloaded syringes was topically applied to the PUs at a dose of 1 mL per cm² of ulcerated area, up to four times a day as required, to maintain a visual analogue score (VAS) of 20 to 30.

To reduce the selection bias, we performed a propensity score pairwise matching of patients maintained with opioids with patients maintained on topical sevoflurane. We stratified them by age, gender, comorbidity, basal comorbidity, APACHE II score, cancer, obesity, immunosuppression, diabetes, type of nutrition, type of emergency surgery, surgical re-intervention, days with ventilation mechanical-central venous catheter, urinary catheter, and mortality.

Wound severity at enrolment was established by the physician using the National Pressure Ulcer Advisory Panel (PUs were staged according to the classification system as follows: (a) stage I, (b) stage II, (c) stage III, (d) stage IV, (e) non-stageable, and (f) suspected deep tissue injury) and the wound surface area (WSA) using a 100-mm horizontal

Key Messages

- the pain management of some patients with pressure ulcers (PUs) are opioid-refractory or present unacceptable toxicities related to opioids
- these patients have been treated with topical sevoflurane with the aim of pain management and reducing the size of the ulcer
- The analgesic effect on pain management of topical sevoflurane in PU patients was statistically significant vs intravenous opioids; however, healing potential higher than standard care of PUs was not demonstrated
- the realisation of new formulation investigations to increase analgesic time and the comfort of the application are necessary

VAS.¹⁰ The WSA for all patients was measured using the same method (the contours of wounds were transferred onto transparent film. Ulcer measurement was performed with a graded ruler (length \times width \times depth) in all patients and was accompanied by digital photography. Wounds were considered completely healed or closed when their surface area decreased to 0. Partial healing was defined by a reduction of at least 50% of sore area. The percentage of change in WSA at weeks 1 and 3 was calculated as follows:

$$WSA = \frac{\text{Initial WSA (cm}^2\text{)} - \text{WSA (cm}^2\text{) at week}}{\text{Initial WSA (cm}^2\text{)}} \times 100$$

A scar assessment was performed using the modified Vancouver scar scale with the following categories: pigmentation, vascularity, pliability, and height.¹¹

Any unusual signs and symptoms of clinical infection or allergic reactions, as well as any other laboratory abnormalities or undesired side effects, were recorded. PU prevention measures, wound care, and physical treatment were administered to all patients using the same protocol, which is defined as follows: (a) pressure-redistribution surfaces, devices, and pillows were provided as needed; (b) patients who could change position were asked to do as often as possible to relieve pressure on the ulcer area; (c) the attending physician regularly examined patients to determine the need for care and treatment, which included tissue debridement, infection and inflammation control, maintenance of moisture balance, and monitoring the epithelisation process; and (d) wounds were cleaned with topical antiseptics and then covered with hydrogel or hydrocolloid dressing to trigger autolysis.

Patients from group 1 (no severe opioid toxicity) were given breakthrough opioids for 1 hour prior to debridement.

TABLE 1 Baseline demographic and epidemiologic characteristics

	Before matching			After matching		
	IV opioids (n = 73)	Topical sevoflurane (n = 39)	P	IV opioids (n = 24)	Topical sevoflurane (n = 24)	P
Age	65.5 ± 12	63.8 ± 10.3	0.65	66.8 ± 11.8	67.8 ± 12	0.82
Days since hospital admission						
Pre-ICU	4.2 ± 3	3.2 ± 2.3	0.06	2.9 ± 3.1	3 ± 2	1.00
Post-ICU	16.7 ± 20	13.7 ± 15.9	0.42	14.9 ± 16	13.1 ± 11.9	0.62
Global	26.3 ± 24	27.9 ± 22.7	0.67	21 ± 18.1	22.9 ± 16.1	0.68
Days of mechanical ventilation	12 ± 8.3	6.9 ± 5.1	<0.01	9.2 ± 4.2	7.9 ± 5.3	0.44
Days with CVC	20.1 ± 16.1	17.3 ± 12.9	0.31	16.1 ± 13.1	15.5 ± 11.1	0.77
Days with urinary catheter	21.1 ± 16.1	16.4 ± 11.0	0.08	19.1 ± 15.8	18.1 ± 15.9	0.82
Antibiotics per patient	3.9 ± 2.9	3.6 ± 2.1	1.0	3.1 ± 2.6	3.3 ± 2.4	1.00
Antifungal drugs per patient	0.6 ± 0.8	0.5 ± 0.6	1.0	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.5	1.00
APACHE II	16.4 ± 6.8	13.4 ± 8.2	0.04	15.7 ± 7.8	14.8 ± 8.2	0.66
Male	34 (46.58)	20 (51.28)	0.69	13 (54.17)	12 (50.00)	1.00
ASA (>2)	47 (64.38)	22 (56.41)	0.42	15 (71)	16 (78)	1.00
McCabe Score Forecast (fatal)	35 (47.94)	25 (64.10)	0.11	13 (54.17)	16 (66.67)	0.55
Basal comorbidity						
Haemodynamics	39 (53.42)	28 (71.79)	0.07	17 (70.83)	20(83.33)	0.49
Respiratory	29 (39.73)	25 (64.10)	<0.01	15 (65.20)	17 (70.33)	0.76
Renal	22 (30.14)	14 (35.90)	0.53	5 (20.83)	3 (12.50)	0.70
Hepatic	14 (19.18)	10 (25.64)	0.47	1 (4.17)	1 (4.17)	1.00
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	13 (17.81)	8 (20.51)	0.80	4 (16.67)	2 (8.33)	0.66
Cancer	51 (69.86)	22 (56.41)	0.21	16 (66.67)	13 (54.17)	0.55
Comorbidities (>2)	55 (75.34)	29 (74.36)	1.0	21(87.50)	21 (87.50)	1.00
Stage (NPUAP) (Stage III)	38 (52.05)	23 (58.97)	0.55	11 (45.83)	12 (50.00)	1.00
Number PUs by duration						
0–3 mo	58 (79.45)	31 (79.49)	1.0	21 (87.50)	22 (92.67)	1.00
3.1–6 mo	13 (17.81)	7 (17.95)		3 (12.50)	2 (8.33)	
>6.1 mo	2 (2.74)	1(2.56)		0 (0.00)	0 (0.00)	
Diabetes mellitus	42 (57.53)	21 (53.85)	0.84	15 (62.50)	13 (54.17)	0.77
Immunosuppression	34 (46.58)	14 (35.90)	0.32	9 (37.50)	6 (25.00)	0.53
WLS	15 (20.55)	8 (20.51)	1.0	5 (20.83)	2 (8.33)	0.41
Enteral nutrition	16 (21.92)	13 (33.33)	0.25	7 (29.17)	4 (17)	0.49
Tracheotomy	15 (20.55)	10 (25.64)	0.63	5 (20.83)	5 (20.83)	1.00
Mortality ICU	16 (21.92)	8 (20.51)	1.0	6 (25.00)	3 (12)	0.46
Mortality hospital	22 (30.14)	13 (33.33)	0.83	8 (33.33)	6 (25.00)	0.75
Type of emergency surgery	34 (46.58)	19 (48.72)	0.84	10 (41.67)	12 (50.00)	0.77
Surgical re-intervention	52 (71.23)	26 (66.67)	0.66	16 (55)	17 (59)	1.00
Reintubation	19 (26.03)	14 (35.90)	0.28	7 (29.17)	7 (29.17)	1.00
Prior antibiotic use	41 (56.16)	18 (46.15)	0.32	13 (54.17)	10 (41.67)	0.56

Note: Quantitative variables: mean ± SD, qualitative variables: n (%).

Abbreviations: ASA, American Society of Anaesthesiology; BMI, body mass index; CVC, central venous catheter; ICU, intensive care unit; NPUAP, National Pressure Ulcer Advisory Panel; PUs, pressure ulcers; WLS, withholding/withdrawal of life support.

The total amount of opioids was calculated as the morphine sulphate equivalent as follows: 1 µg of fentanyl equal to 1 µg of remifentanyl and 100 µg of morphine sulphate.¹² Patients from group 2 (those who presented pain refractory to opioids or exhibited previous severe opioid toxicity) were treated with topical sevoflurane as described above. PUs were covered with plastic cling film, forming an occlusive dressing. Immediately after debridement, the patient rated the pain from the procedure on a verbal scale and VAS. The patient was asked about the presence of post-procedural pain in the wound area and the time of occurrence of first pain. The patient global impression of improvement (PGI-I) and clinical global impression of improvement (CGI-I) scales were used to assess patient and clinician perception of improvement, respectively.¹³ When bacterial infection was suspected, patients were administered antibiotics as clinically indicated.

The primary outcome in both groups was reduction of pain in relation to the baseline and reduction of pain from sharp debridement. Secondary outcomes were as follows: (a) percentage of reduction in healing progress regardless of wound shape, (b) average percentage of change in wound area by weeks, and (c) percentage of patients who had bacterial infections.

Descriptive and bivariate analyses were conducted (*t* test or non-parametric *U* Mann-Whitney test to compare the quantity variables with respect the two groups—opioids vs sevoflurane). In addition, repeated-measure analyses of variance or the non-parametric Friedman test were used to compare the quantity variables over the time. Finally, the Chi-squared or Fisher's exact test was used to test differences for categorical variables. All statistical testing was two-sided, with a significance level of 5%. Continuous variables are presented as mean ± SD and categorical variables as percentages. Statistical analyses were performed using Stata, version 7 (StataCorp LP, College Station, TX).

This manuscript has a statement which confirms that all experimental protocols were approved by the Hospital Universitario Torrecárdenas ethical committee (local ref: CCF-SEV-2014-01; approved date: 24 September 2013).

3 | RESULTS

A total of 112 patients, 73 (65.18%) in the opioids group, met the inclusion criteria, of which 51 were stage II (45.5%) and 61 were stage III (54.5%). The top three locations were the sacrum (47.3%), heels (10.7%), and back (9.8%). Of the Pus, 19.6% were caused by moisture, and 13.3% were caused by friction, whilst the rest were categorised as multifactorial. Because of the propensity score, patients of the total sample were matched; 24 patients maintained with topical

sevoflurane were matched with 24 patients maintained with opioids to allow for comparison.

Baseline demographic and epidemiologic characteristics before and after matching in both groups (opioids and sevoflurane) are summarised in Table 1 (mean age 64.4 years [54-84], 51.7% females, American Society of Anaesthesiology (ASA) physical status of 3 or 4 (61.6%).

The variation of pain and wound healing during 4 weeks are show in Table 2. The baseline stage of the surface areas of ulcers did not differ significantly between groups after matching by the propensity score. In this study, by weeks 1 and 4, WSA in the topical sevoflurane group decreased by 39.7% compared with 38.5% in the opioid group, without significant statistical differences. The mean (±SD) opioid requirement during the study period was 6.2 ± 2.4 mg/d

TABLE 2 Patient's assessment of pain and wound healing

	IV opioids (n = 24)	Topical sevoflurane (n = 24)	P
PU's stage III	11(45.83)	12(50.00)	1.00
High pain (50–100)	17 (70.83)	19 (79.17)	0.74
VAS			0.24
Baseline	73.3 ± 17.1	79.1 ± 18.2	
1 wk	51.2 ± 21.1	19.2 ± 5.2	<0.01
2 wk	48.1 ± 24.3	14.2 ± 7.3	<0.01
3 wk	52.3 ± 21.2	12.1 ± 5.9	<0.01
4 wk	51.4 ± 27.2	14.3 ± 6.1	<0.01
Total morphine equivalent (mg)	32.2 ± 18.5	6.2 ± 2.4	<0.01
WSA (cm ²)			
Baseline	10.68 ± 8.34	9.74 ± 4.56	0.60
1 wk	9.79 ± 7.56	9.23 ± 6.32	0.76
2 wk	9.18 ± 7.13	8.56 ± 6.11	0.75
3 wk	8.11 ± 5.23	7.35 ± 5.78	0.61
4 wk	6.56 ± 4.67	5.87 ± 4.78	0.60
Complete healing	6 (25.00)	9 (37.50)	0.53
Partial healing	12 (50.00)	12 (50.00)	1.00
No response	6 (25.00)	3 (12.50)	0.46
Proportion of PUs that increase in size	4 (16.67)	3 (12.50)	1.00
Complete healing time (d)	20.5 ± 10	16.7 ± 9	0.46
Infection	13 (54.17)	7 (29.17)	0.15
MVSS	5.22 ± 2.12	4.86 ± 2.67	0.57

Note: Quantitative variables: mean ± SD. Qualitative variables: n (%). Partial healing: means that ≤ 50% of sore area was healed. Complete healing (100% wound closure).

Abbreviations: MVSS, scar assessment by modified Vancouver scar scale; PUs, pressure ulcer; VAS, visual analogue scale; WSA, wound surface area.

TABLE 3 Patient's assessment of pain debridement

	IV opioids (n = 18)	Topical sevoflurane (n = 21)	P
Doses morphine or sevoflurane	11 ± 8.7	16 ± 12	—
Latency time (min)	7.6 ± 6.8	4.1 ± 2.8	0.03
Pain from debridement (VAS)	21 ± 12	16 ± 12	0.20
Pain from debridement (VRS)			
None	4 (22.22)	8 (38.10)	0.41
Slight	10 (55.55)	10 (47.62)	
Moderate	2 (11.11)	2 (9.52)	
Severe	2 (11.11)	1 (4.76)	
Post-procedural pain	4 (22)	1(5)	0.12
Time occurrence first pain (hours)	1.6 ± 1.4	7.3 ± 2.3	<0.01
Adverse effects			
No	9 (50.00)	19 (90.48)	<0.01
Systemic	9 (50.00)	0 (0.00)	
Local	0 (0.00)	2 (9.52)	
Total adverse effects	9 (37.00)	2 (8.00)	<0.01
Opinion surgeon (best sevoflurane)	16 (88.89)	20 (95.24)	<0.01
PGI-I	5.56 ± 1.32	2.87 ± 1.12	<0.01
CGI-I	5.89 ± 1.54	2.23 ± 1.07	<0.01

Note: Quantitative variables: mean ± SD. Qualitative variables: n (%). Doses of morphine or sevoflurane expressed in mg and mL. Opinion surgeon: Best analgesic regimen according to surgeon. Abbreviations: CGI-I, clinical global impression of improvement scale; VAS, visual analogue scale; VRS, verbal rating scale (none, slight, moderate or severe); PGI-I, patient or family global impression of improvement scale.

in the sevoflurane group and 32.2 ± 18.5 mg/d in the opioid-only group ($P < 0.01$). The mean (±SD) reduction in pain score after sevoflurane application was 59.9 ± 20.1 points ($P < 0.01$).

The mean VAS score for debridement-related pain declined from 16 ± 12. The anaesthetic effect commenced at 4.1 ± 2.8 minutes and subsided after 7.3 ± 2.3 hours. No variation in analgesia duration throughout all cleanings with sevoflurane was observed in any patient. The patient's median VAS pain rating of the procedure (topical sevoflurane) was 16/100 (Table 3). A variable latency time of 4.1 ± 2.8 minutes was observed. The time of occurrence of first pain was 7.3 ± 2.3 hours vs 1.6 ± 1.4 hours ($P < 0.01$).

In the sevoflurane group, three patients experienced a slight burning sensation during the application. Two patients reported erythema and pruritus. No systemic adverse effects were

TABLE 4 Patient's microbiology

	IV Opioids (n = 24)	Topical Sevoflurane (n = 24)	P
Bacterial burden			0.75
Contamination	16 (66.67)	17 (70.83)	0.55
Colonisation	10 (41.67)	8 (33.33)	0.71
Infection	8 (33.33)	6 (25)	0.53
Pre-treatment microbiology			
Gram negative	12 (50.00)	11 (45.83)	0.77
Gram positive	12 (50.00)	14 (58.33)	0.56
Fungal	3 (12.50)	2 (8.33)	0.63
Microbiology			
Gram negative	29	24	0.63
Gram positive	42	45	0.85
Fungal	4	0	0.04
VAP	4 (16.67)	1 (4.17)	0.16
Bacteraemia	5 (20.83)	4 (16.67)	0.71
Urinary tract infection	3 (12.50)	4 (16.17)	0.68
MDROs	22 (29.00)	27 (39.00)	0.11

Note: Quantitative variables: mean ± SD. Qualitative variables: n (%). Levels of bacterial burden: (a) Contamination (bacteria in a wound), (b) colonisation (bacteria are replicating. Host remains in control), (c) infection (invasion of the soft tissues). Abbreviations: VAP, ventilator-acquired pneumonia; MDROs, multiple drug-resistant organisms.

detected. In 36 cases (92%), the surgeon considered the analgesic effect to be better than the opioid regimen. Differences in PGI-I and CGI-I scores between both groups were statistically significant and favoured the sevoflurane group ($P < 0.01$).

Results of bacterial cultures of PUs were positive in 144 cases (75 cases in the opioid group and 69 cases in the sevoflurane group) (Table 4). The predominant organisms were *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, and *Enterococcus*.

Variation of hepatic and renal functions during treatment with instillation of topical sevoflurane are shown in the Figure 1.

4 | DISCUSSION

When compared with opioids at standard doses, this study found that topical sevoflurane achieved a more intense pain relief, which was had earlier-onset and long-lasting characteristics and included the cleaning and debridement-related pain.

Sevoflurane is an inhaled halogenated anaesthetic agent whose efficacy by topical use in the treatment of vascular ulcers has been reported in a number of studies; however, the mechanism of action has not been fully elucidated, and larger studies are necessary.¹⁴⁻¹⁷ Some evidence suggests this might be related to its relatively high partial pressure on

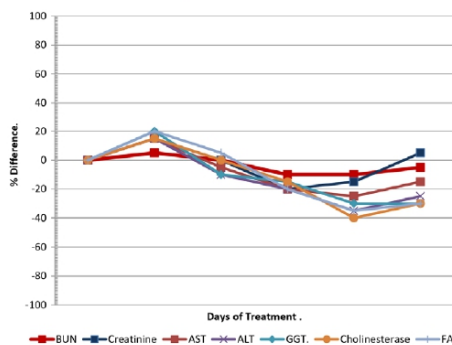


FIGURE 1 Variation during treatment with instillation of topical sevoflurane for the renal function (BUN, blood urea nitrogen and creatinine), liver damage by glutamic pyruvic transaminase (ALT, alanine amino transferase) and glutamic oxaloacetic transaminase (AST, aspartate amino transferase), gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), plasma cholinesterase as evaluation of the liver reserve, and alkaline phosphatase (FA) as evidence of cholestasis

peripheral nociceptors. Fassoulaki et al showed a blockade of mechanical stimulus when sevoflurane and halothane were topically applied to skin.¹⁴ In addition, the inhibition of sodium and activation of potassium channels, as well as the calcium channel-mediated vasodilation and temperature increase, have all been postulated to play a part in its analgesic action.¹⁵ PUs constitute a significant cause of pain and distress, leading to impaired quality of life.

The lidocaine-prilocaine cream, EMLA (Eutetic Mixture of Local Anaesthetics, Astra Zeneca), is the only topical cream for reducing the pain from sharp debridement of chronic leg ulcers and burns after application for 30 to 45 minutes and decreased the occurrence of post-debridement pain during the first 4 hours, compared with control patients.¹⁶ Our results with topical sevoflurane show a fast onset of action, as well as a durable response.

In recent years, a number of studies on the successful use of topical sevoflurane on vascular ischaemic ulcers has been published.¹⁷⁻¹⁹ In the same line, but conducted in a somewhat different setting, other authors have reported an improvement in pain scores after topical sevoflurane administration in patients with oncological ulcers, which was also associated with a decrease of opioid requirements.^{20,21} In all these studies, sevoflurane achieved rapid, intense, and durable pain relief.

In our experience, incorporation of the topical sevoflurane produced a very fast and durable symptomatic relief and helped reduce the opioid requirement in the first 7 hours. Most of the patients and surgeons showed high satisfaction with treatment of topical sevoflurane. Aggressive opioid-based

pain control has important associated morbidity. The opioids can stimulate tumour growth by acting directly on mu opioid receptors by increasing angiogenesis or by inducing immunosuppression and the recurrence-free or overall survival of patients.¹⁰ Opioid-free and multimodal analgesia target different pain receptors and pain transmission pathways, both peripherally and centrally. The use of non-opioid analgesics can have synergistic effects that optimise analgesia while simultaneously preventing adverse effects of opioid medications. With a new philosophy, anaesthetists should consider where we can safely achieve pain control using a different variety of receptors by utilising highly specialised agents such as sevoflurane. Patients treated with topical sevoflurane experienced less pain and a reduction of pain associated with toileting and debridement of PUs.

Furthermore, tolerance or loss of efficacy over time was not observed with sevoflurane use, which seems to indicate the absence of deafferentation phenomena common with other topical therapies such as capsaicin.²² Topical sevoflurane decreases or avoids use of other conventional analgesic drugs, improving the experience of wound cleaning without adversely affecting wound healing. The mechanism of action is unknown, but vasodilator, anti-inflammatory, and analgesic effects are suggested. The anti-inflammatory potential of sevoflurane has been confirmed in several clinical studies.²³ As such, it cannot be excluded that clinical benefits are observed at higher concentrations. Although systemic toxicity limits the dosing, high local concentrations can be established during local, direct administration to an organ at risk. Systemic absorption from a venous ulcer appears to be slow and incomplete.

Wound size decreased progressively in patients after 4 weeks of treatment. The sevoflurane promoted wound healing because the WSA decreased more than that of the opioids group. In terms of comparisons, it is emphasised that topical sevoflurane did not show healing potential higher than standard care for PUs.

Multiple factors predispose patients to PUs in the ICU. In our patients, mean \pm SD APACHE II, basal comorbidity, McCabe score, ASA, hospital stay, mortality, and history of surgery were not significantly different between the sevoflurane and opioids groups. Several topical agents such as zinc sulphate, phenytoin, ethosuximide, misoprostol, lidocaine, nifedipine, gentamicin, vitamin A, insulin, atorvastatin, and metronidazole are examples of drugs being prescribed to treat wounds (accelerate epidermal resurfacing and the healing process) in cream formulations, macerated pills, gel, and spray in off-label prescribing.²⁴ The exact mechanism through which topical medications induce tissue healing is unclear. The spectrum effects include anti-inflammatory, anti-oxidative, immunomodulatory, and antibacterial activities; improvement in microvascular function and reperfusion has been shown to be

important in the wound-healing process. In the future, we could work on a mixture of halogenated anaesthetics because of their important analgesic effect with topical medications that induce tissue healing.

In terms of safety outcomes, sevoflurane was well tolerated. The main local adverse effects were mild and transient, including hot sensation, pruritus, and erythema. No systemic adverse effects were detected. In all cases (39 patients), complete blood counts and results of electrolytes analyses and renal and liver function test were unremarkable.

Presence of bacterial infection is a common complication in PUs. Despite the results of bacterial cultures suggesting a high positive infection rate of the PUs wounds (79/112, 70%), severe and long-lasting wound infection may significantly delay the healing time or result in the occurrence of refractory/non-healing wound.²⁵ Meanwhile, radical debridement and washout reduced the bacterial load on the wound significantly. Topical sevoflurane with a fast and long-lasting analgesic effect helps in debridement. In this study, we found that bacterial colonisation clearance was not statistically significant when the two groups were compared. Dressing change and administration of culture-sensitive antibiotics intravenously in the perioperative period may also account for the absence of postoperative infection.

Our study has three major limitations. First, it was conducted in only one public centre and had a small sample size, and the duration of our patient's follow-up (28 days) was shorter in comparison with a number of similar clinical studies, which compromises its external validity; however, the simplicity of the intervention allows for eventual generalisation, and the follow-up time appears to be sufficient for wound epithelisation and detection of clinically significant wound healing. Second, there was a lack of scientific measurements for the cutaneous wound healing, such as skin biopsy and histopathologic evaluation of healing process. Finally, we cannot ignore the fact that awareness of good clinical practices by nurses could have contributed to better clinical outcomes as they knew they were being observed (Hawthorne effect), regardless of any intervention. However, this is a collateral benefit that has been frequently described in before-after quality studies. The main strength of this study is the possibility of generalisation to any hospital setting, no matter the available resources. Further large, multicentre studies are warranted to elucidate the beneficial clinical role and mechanisms of topical sevoflurane alone or in combination with other protective agents for treatment of PUs in patients in different clinical settings.

5 | CONCLUSION

Study findings suggest that sevoflurane is a viable and promising treatment option for PUs. Future studies are

needed to confirm these results and to examine the efficacy and feasibility of this drug for PUs across care settings.

ORCID

F. Dámaso Fernández-Ginés  <https://orcid.org/0000-0002-9442-9806>

REFERENCES

1. European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide 2009. <http://www.npuap.org/>. Accessed June 10, 2019.
2. Swafford K, Culpepper R, Dunn C. Use of a comprehensive program to reduce the incidence of hospital-acquired pressure ulcers in an intensive care unit. *Am J Crit Care*. 2016;25(2):152-155.
3. Moore ZE, Cowman S. Risk assessment tools for the prevention of pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006471.
4. Price MC, Whitney JD, King CA, Doughty D. Development of a risk assessment tool for intraoperative pressure ulcers. *J Wound Ostomy Cont Nurs*. 2005;32(1):19-30.
5. Domingo V, López MD, Villegas F, et al. Tratamiento del dolor irruptivo con fentanilo sublingual con úlceras cutáneas crónicas. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2014;61:429-433.
6. Kamdar N, Hoftman N, Rahman S, Cannesson M. Opioid-free analgesia in the era of enhanced recovery after surgery and the surgical home: implications for postoperative outcomes and population health. *Anesth Analg*. 2017;125:1089-1091.
7. AdrianImbernon-Moya FJ, Frutos O-d, 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;36:9-12.
8. Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Topical sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multi-drug-resistant organisms. *Int Wound J*. 2017;14(6):1388-1390.
9. Batai I, Kerényi M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:425-440.
10. 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.
11. Finlay V, Burrows S, Burnaz M, et al. Increased burn healing time is associated with higher Vancouver Scar Scale score. *Scars Burn Heal*. 2017;3:1-10.
12. Cata JP, Keerty D, Feng L, et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med*. 2014;3:900-908.
13. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of changes scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27:26-35.
14. Fassoulaki A, Skouteri I, Sifaka I, Sarantopoulos C. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anaesth*. 2005;52(9):951-957.

15. Duch DS, Rehberg B, Vysotskaya TN. Volatile anesthetics significantly suppress central and peripheral mammalian sodium channels. *Toxicol Lett.* 1998;100(1):255-263.
16. Hansson C, Holm J, Lillieborg S, Syrén A. Repeated treatment with EMLA cream 5% as a topical analgesic for the cleansing of venous leg ulcers. A controlled study. *Acta Derm Venereol.* 1993;73:231-233.
17. Gerónimo M, Martínez A, Martínez M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie.* 2011;40(2):95-97.
18. Martínez A, Gerónimo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardíopata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *H&C.* 2011;6:46-49.
19. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(9):e176-e182.
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. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda AI, et al. Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26:229-232.
22. Smith H, Brooks JR. Capsaicin-based therapies for pain control. *Prog Drug Res.* 2014;68:129-146.
23. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology.* 2004;101:299-310.
24. Smith RG. Off-label use of prescription medication: a literature review. *Wounds.* 2010;22(4):78-86.
25. Loesche M, Gardner SE, Kalan L, et al. Temporal stability in chronic wound microbiota is associated with poor healing. *J Invest Dermatol.* 2017;137:237-244.

How to cite this article: Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, et al. Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *Int Wound J.* 2019;1–8. <https://doi.org/10.1111/iwj.13235>

III.8 Artículo 8.

Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds

El último trabajo presentado abarca el objetivo 7. La contaminación ambiental cuando sevoflurano se administra por inhalación para inducir y mantener la anestesia general ha sido ampliamente estudiada, sin embargo, no existen publicaciones sobre la contaminación en el lugar de trabajo durante la administración tópica de sevoflurano en UC. A continuación, se presenta el primer trabajo que analiza este importante e innovador tema.

Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds

DÁMASO FERNÁNDEZ-GINÉS¹, CARMEN SELVA-SEVILLA², MANUEL CORTIÑAS-SÁENZ³,
MANUEL GERÓNIMO-PARDO⁴

¹Department of Pharmacy, Torrecárdenas Hospital, Almería

²Faculty of Economics, University of Castilla La Mancha, Spain

³Unit of Pain, Department of Anesthesiology, Torrecárdenas Hospital, Almería

⁴Department of Anesthesiology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

KEY WORDS: Air pollution; occupational exposure; painful wounds; topical administration of drugs; topical sevoflurane

PAROLE CHIAVE: Inquinamento dell'aria; esposizione occupazionale; ferite dolorose; applicazione topica di medicinali; uso topico di sevoflurano

Summary

Background: Occupational exposure to halogenated anesthetics employed for general anesthesia has been extensively studied. Conversely, a new modality of treatment of painful wounds with topical sevoflurane lacks exposure studies. **Objectives:** To evaluate the magnitude of acute occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds. **Methods:** Four patients with chronic painful wounds were treated with topical sevoflurane (20, 20, 20 and 10 mL) following an approved therapeutic protocol in our Pain Management Unit. Eight passive dosimeters were placed at different locations of a treatment room with a volume of 163 m³ and 3.3 air changes per hour: 3 for near peak (for 20-50 min) and 1 overall exposure (for 3.4 h) at the nurse's breathing zone, and 4 for area exposure (for 3-3.4 h). Worst-case scenario theoretical concentrations of sevoflurane were also calculated. **Results:** The highest levels were obtained for two dosimeters worn by the nurse at the breathing zone (8.28 and 9.12 ppm-TWA [parts per million-Time-Weighted Average]), while the lowest level was obtained from the dosimeter placed on the most distant wall from patients (0.73 ppm-TWA). Theoretical concentrations were calculated from standard volatilization principles and were in agreement with the concentrations measured. **Discussion-Conclusions:** All air concentrations measured were lower than exposure limits set by occupational safety agencies from Finland, Sweden and Norway, which range from 10 ppm for a TWA of 8 hours to 20 ppm for short-term exposures (15 min). Application of topical sevoflurane on wounds seems to be environmentally safe for health-care professionals as it produces exposure levels lower than the established limits for anesthetic procedures.

Riassunto

«Esposizione occupazionale a sevoflurano durante l'applicazione topica per il trattamento di ferite dolorose». **Introduzione:** L'esposizione occupazionale a anestetici alogenati utilizzati per l'anestesia generale è stata ampiamente studiata. Al contrario, mancano ancora studi di valutazione dell'esposizione per la nuova modalità di trattamento

Pervenuto il 5.4.2019 - Revisione pervenuta il 2.9.2019 - Accettato il 10.9.2019

Corrispondenza: Manuel Gerónimo Pardo, MD, PhD, Department of Anesthesiology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Spain - E-mail: sergepu@hotmail.com

Previous presentation: This work was presented in part as a communication at the Spanish Wound Meeting (Congreso de la Sociedad Española de Heridas - SEHER 2019), which was held in Madrid, Spain, in February 2019.

delle ferite dolorose attraverso somministrazione topica di sevoflurano. **Obiettivi:** Valutare l'entità dell'esposizione occupazionale acuta al sevoflurano durante applicazione topica per il trattamento di ferite dolorose. **Metodi:** Quattro pazienti con ferite dolorose croniche sono stati trattati con sevoflurano (20, 20, 20 and 10 mL) applicato direttamente sulla ferita seguendo un protocollo terapeutico approvato nella nostra Unità di Terapia del Dolore. Otto campionatori passivi sono stati posizionati in punti diversi di un ambulatorio con un volume di 163 m³ e 3.3 ricambi di aria/ora: quattro campionatori sono stati collocati nella zona respiratoria dell'infermiere, 3 per 20-50 min, ovvero per la durata del trattamento di ciascun paziente e 1 per 3.4 h, ovvero la durata complessiva dell'esposizione. Quattro campionatori sono stati posizionati in centro ambiente per una durata di 3-3.4 ore. Sono state anche calcolate, utilizzando un modello, le concentrazioni teoriche di sevoflurano nell'ipotesi di esposizione peggiore. **Risultati:** I livelli più alti sono stati ottenuti per due dosimetri indossati dall'infermiere (8.28 e 9.12 ppm-TWA [parti per milione, come valore medio ponderato nel tempo]), mentre il livello più basso è stato misurato dal dosimetro posizionato sulla parete più lontana rispetto ai pazienti (0.73 ppm-TWA). Le concentrazioni teoriche calcolate sono risultate concordi con le concentrazioni misurate. **Conclusioni:** Tutte le concentrazioni aeree misurate erano inferiori ai limiti di esposizione fissati dalle agenzie per la sicurezza sul lavoro di Finlandia, Svezia e Norvegia, che oscillano da 10 ppm per una TWA di 8 ore a 20 ppm per esposizioni brevi (15 min). L'applicazione topica di sevoflurano sulle ferite sembra essere sicura per il personale sanitario perché produce livelli di esposizione inferiori a quelli stabiliti per le procedure di anestesia.

Introduction

Sevoflurane is a fluorinated ether derivative which is widely employed to perform general anesthesia. It is presented as a nonflammable clear colorless liquid, but its volatility (vapor pressure of 157 mmHg, boiling point of 58.6°C) allows for it to be administered by inhalation (4). Even though modern anesthetic machines have gas extraction systems to reduce environmental pollution in the workplace and room air is renovated at very high rates, it is nearly impossible to get healthcare professionals completely free from anesthetic gas exposure (27). But, although environmental exposure is a matter of concern, regulatory aspects are still very poorly developed. In the USA the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) is still working to establish a specific limit for sevoflurane (30), and most European countries lack specific regulation (24), included Spain (13). It is noteworthy that limits are not uniformly regulated among the few countries regulating sevoflurane so far (24), as Nordic European countries exemplify (31). Even in neighboring countries, limits for sevoflurane range from 5 parts per million (ppm) in Denmark (3) to 20 ppm in Norway (1), while Finland and Sweden share two limits: one of 10 ppm for long-term exposure (considered as 8h-working day) and also a limit of 20 ppm for short-term exposure (considered as 15 minutes) (17, 18).

Recently, several groups have communicated their experience irrigating chronic painful wounds with neat sevoflurane. All literature reports have confirmed a rapid, robust and long-lasting analgesic effect (12, 22). In addition, antimicrobial and healing effects have also been described in some clinical cases (10, 12, 26). As a result, topical administration is becoming a new off-label indication for sevoflurane; in fact, this new modality is currently used at several hospitals in Spain. Direct wound irrigation with liquid sevoflurane is expected to produce an occupational exposure pattern essentially different from that of general anesthesia, but this subject has not been studied.

The primary goal of this pilot study was to evaluate the occupational exposure associated with the application of topical sevoflurane to chronic painful wounds.

Methods

Ethical statement

Patients were treated with topical sevoflurane strictly following the usual therapeutic protocol previously approved by our local Institutional Review Board (IRB), for which they previously gave written informed consent. In addition, to perform this specific research on environmental levels of sevoflurane

a slight modification was made to the aforementioned protocol, which was also authorized by our local IRB. Since the aim of this research was measuring sevoflurane air concentrations without introducing any other modification over the approved therapeutic protocol, we were exempted by our IRB from asking patients for formal informed consent - though the patients were aware of the research.

Therapeutic protocol

As stated above, the authors' Pain Management Unit (PMU) has currently a protocol for ambulatory treatment with topical sevoflurane for patients suffering from chronic painful wounds. Patients referred to the PMU who accept to be included in such protocol have to give written consent. At inclusion, a first cleansing of the wound is performed, using topical sevoflurane as preemptive analgesic agent. Then patients or relatives are given sevoflurane pre-filled syringes for home self-administration, which usually last one or two months, so that they come to the Unit on a monthly/bimonthly basis to get more syringes. The wounds are then cleansed in a procedure room during this scheduled visit.

The routine procedure followed by cleansing of the wounds consists in removing the bandage, bathing the wound bed with saline and soapy sponges, irrigating with liquid sevoflurane at an approximately dose of 1 mL/cm², and covering it with a gauze.

After waiting for 5 minutes, painless mechanical debridement is performed, sevoflurane is again applied to provide postprocedure analgesia, and a new bandage is put in place. Used gauzes and bandages are discarded into an open medical waste trash can.

Sevoflurane is presented as 250 mL opaque bottles (Sevorane™, AbbVie, Campoverde di Aprilia, Italy). By protocol, opaque 10 mL syringes with hermetic cap (BD Plastipak™, Madrid, Spain) are filled with sevoflurane in a vertical laminar flow cabinet in the Pharmacy Department, and then provided for topical use.

Experiment

The procedure room is approximately 163 m³ in volume. There are no windows but two doors, and

only one of them can be opened (figure 1). Room air is renewed 3.3 times per hour with fresh air without recirculation.

The day the study was performed the temperature ranged between 22 and 24°C and relative humidity between 45 and 65%. That evening four patients suffering from venous chronic painful wounds (18, 16, 21 and 6 cm² in size) were treated with sevoflurane (20, 20, 20 and 10 mL, respectively) following the above described protocol.

Air samples were collected using passive dosimeters (VAPOR TRAK™ Waste anesthetic gas monitors, Kem Medical Products Corp., Farmingdale, New York, USA) with a low limit of detection of 0.02 ppm and an overall system accuracy for sevoflurane of ±7.23%.

Five dosimeters remained in place from the start of the treatment of the second patient to the end of the fourth: one on the nurse's left side of the gown (breathing zone), another one on the curtains half-surrounding the stretcher, and three on the walls. Other three dosimeters were sequentially put in place on the same nurse's right side of the gown (again breathing zone) since they only remained for the duration of every single debridement (figure 1). Exposure time for every dosimeter was recorded, which was defined as the period of time elapsed be-

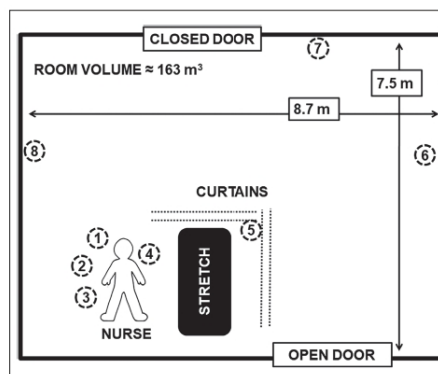


Figure 1 - Schematic representation of the treatment room of the Unit of Pain where debridements were performed. Numbered circles identify the position of the eight dosimeters

tween their opening and later their hermetical sealing. There was only a single nurse who carried all personal dosimeters and took care for the wounds, including sevoflurane application.

After using them, dosimeters were sent for analysis to a reference laboratory (Kem Medical Products Corp, Fort Lauderdale, Florida, USA). Briefly, sevoflurane from a badge exposed for a known time is extracted and analyzed by gas chromatography-flame ionization detection to obtain a mass (mg). Then, the mass (mg) is converted to exposure level (ppm.hrs) using a standard curve. Finally, the exposure level is converted to a Time-Weighted Average for the sampling time. The procedure is based on Occupational Safety and Health Administration (OSHA) method #103 (25). Results for sevoflurane measurements were expressed in two ways: as absolute amount of sevoflurane, in µg, and as parts per million - Time Weighted Average (ppm-TWA).

Sevoflurane exposure simulation

A model of sevoflurane vapor concentrations in the procedure room with a two-phase steady-state-logarithmic decay was used to predict potential worst-case scenario concentrations of the volatile substance according to standard volatilization principles as described previously elsewhere with a few modifications (11).

The following underlying assumptions were used:

- Sevoflurane diffusion throughout the procedure room was instantaneous.

- There was no absorption of sevoflurane by the patient (or all absorbed sevoflurane was exhaled without changes).

- The first phase represents the steady-state concentration, which is reached and maintained while the entire volume of sevoflurane applied topically (20 or 10 mL) evaporates in a closed space. It was considered to start just after sevoflurane application and to last until its complete evaporation (estimated to be 20 minutes).

- The second phase started just after the end of the first phase, once the liquid has evaporated completely. The concentration of sevoflurane can no longer be sustained and begins to decline exponentially. During this phase, subsequent vapor concen-

trations were calculated according to exponential decay, which is governed exclusively by the ventilation rate.

- For repeated administration (a new patient was treated every 50 min), the concentration vapor at any given time step is the sum of the vapor remaining after decay of the most recent treatment plus the steady state concentration (C_{ss}) of the subsequent treatment.

Evaporation rate (E) was calculated as:

$$(1) E = \frac{\text{Mass used for wound irrigation}}{\text{Effective usage time}}$$

Effective usage time was assumed to be 1 hour, which corresponded to the administration frequency of each dose.

The steady state concentrations (C_{ss}; mg/m³) were maintained over a 20 min evaporation time, and were:

$$(2) C_{ss} = \frac{E}{V} / n$$

Where V is the volume of the room (163 m³), and n is the number of air changes per hour (3.3 ACH). Steady state concentrations measured in mass (C_{ss};

mg/m³) were converted into concentrations measured in parts per million (ppm), assuming 25°C, standard pressure, and molecular weight of sevoflurane of 200 g/mol:

$$(3) C_{ss}(ppm) = \frac{C_{ss}(\frac{mg}{m^3}) * 24.45}{\text{Molecular weight}}$$

Once the evaporation ceases, the concentration of vapor was calculated according to the equation:

$$(4) C_t = C_0 * e^{-nt}$$

Where C_t is the concentration in ppm at time t in hours following the evaporation phase, C₀ is the C_{ss} at the last time point of the evaporation phase, n is the number of ACH, and t are the time points (every minute) following the evaporation phase.

Finally, air concentrations from the evaporation and decay phases of all applications at each time point were added to calculate the time weighted average concentration (C_{ppm-TWA}) during the entire re-

peated use exposure period (3.4 hours, corresponding to 205 minutes) according to the relationship:

$$(5) \text{ Cppm} - \text{TWA} (3.4\text{h}) = \frac{C1\text{min} + C2\text{min} + C3\text{min} + \dots + C205\text{min}}{205 \text{ min}}$$

Peak ppm values were calculated as the maximum concentration after each topical sevoflurane application.

Results

Time of exposition and exposure results are summarized in table 1. As stated above, dosimeters were put in place after the treatment of the first patient, so that they were likely exposed to some residual sevoflurane. Both personal monitoring and stationary area sampling showed low to moderate degrees of ambient sevoflurane pollution during topical treatment of wounds. As expected, badges used for personal monitoring showed higher sevoflurane values. On the other hand, air pollution of the treatment room was lower with increasing distance from the stretch (dosimeters placed on walls had lower sevoflurane ppm-TWA values).

Peak concentrations of sevoflurane in air and overall TWA calculated via a conservative model (figure 2) were in excellent agreement with the values obtained by empirical occupational monitoring (table 1).

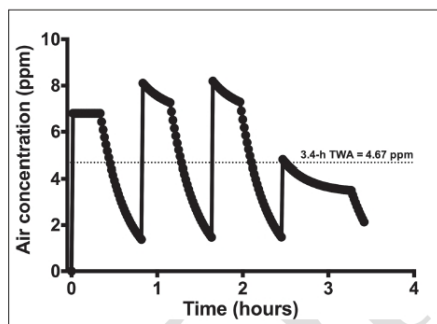


Figure 2. Modeled concentrations of sevoflurane in the air in the treatment room used for topical treatment. The usage rate of sevoflurane was close to 1 patient every 50 min, the volume of the room and the air changes used corresponded to the real scenario conditions (163 m³ and 3.3 per hour, respectively). Each peak represents a new patient treated. The dotted line represents the ppm-TWA for the entire exposure period. The peak concentrations and the ppm-TWA remain under exposure limits set by occupational safety agencies from Finland, Sweden, and Norway. Schematic representation of the treatment room of the Unit of Pain where debridements were performed. Numbered circles identify the position of the eight dosimeters

Odor of sevoflurane in the room was evident at the end of the treatment of all patients, but neither headache nor any neurological disturbance (including sedation) were reported by patients, nurse, or physicians.

Table 1 - Dosimeter monitoring conditions and environmental exposure

Dosimeter number and location *	Exposure time	Volume of sevoflurane used to treat patients (mL)	Environmental sevoflurane		
			Measured		Theoretical Peak concentrations calculated from simulations (ppm)
			Total sevoflurane in dosimeter (µg)	ppm-TWA ^b	
1-Nurse (patient 1)	20'	20	106.29	8.28	8.1
2-Nurse (patient 2)	20'	20	114.46	9.12	8.2
3-Nurse (patient 3)	50'	10	95.84	2.86	4.8
4-Nurse (all patients)	3 h 25'	50	856.93	8.48	4.67 ^c
5-Curtain	3 h	50	323.23	3.37	
6-Right Wall	3 h 20'	50	97.26	0.73	
7-Opposite Wall	3 h 20'	50	165.56	1.43	
8-Left Wall	3 h 20'	50	123.66	1.00	

*number of dosimeter (see figure 1). ^bppm-TWA: parts per million - Time weighted average. ^cThis peak value corresponds to 3.4 h-TWA.

Discussion

Occupational exposure of health-professionals to halogenated anesthetics inside and outside the operating room is a matter of concern (5,23), but evidence of adverse effects of anesthetic gases on health personnel is scarce and inconsistent (23). Focusing specifically on sevoflurane, confirmed seriously detrimental adverse health effects associated to occupational exposure have been scarcely reported so far, and they mostly consisted in immunological reactions affecting the skin or the airway (2, 6, 21, 32) although anecdotal report on neurological impairment has also been reported (7).

Irrigation of wounds with topical sevoflurane is an emerging pain treatment modality. A wide adoption of this new indication is expected to happen due to the rapid, intense and long-lasting analgesic properties of topical sevoflurane (12, 22), as well as its promising profile for reduction in healthcare costs. In fact, preliminary evidence has shown reduction in the number of visits to emergency departments due to pain (8), lesser hospital admissions as a result of adverse effects caused by systemic analgesics (opioids, NSAIDs) (8), and shorter hospital stay due to a potential antimicrobial effect (10). Thus, although the personnel working in the operating rooms are currently the most exposed to anesthetic gases, the number of health-care professionals occupationally exposed to sevoflurane would be greatly increased as topical sevoflurane becomes routine practice in the treatment of wounds. As a consequence, interest in studying all aspects of occupational exposure would be also increased.

Empirical and modelled data from this pilot study show that air concentrations of sevoflurane following topical administration to wounds were relatively low. Even under very conservative assumptions (instantaneous, complete evaporation with no absorption of sevoflurane by the patient, and uninterrupted presence of healthcare workers), and rather modest actual room air exchange (3.3 ACH), air concentrations of sevoflurane were always under exposure levels acceptable in European countries for anesthetic procedures. Levels measured in dosimeters placed at the nurse's breathing zone for short-term exposure (2.86, 8.28, and 9.12 ppm-TWA, table 1)

fell well below 20 ppm, which is the limit established in Finland and Sweden for short-exposure (17, 18). Levels measured in dosimeters placed in the room for long-term (0.73, 1.00, 1.43, and 3.37 ppm-TWA, table 1) fell well below 5 ppm, which is the lowest limit established in a European country, concretely Denmark (3). The level measured at the nurse's breathing area for long-term exposure (8.48 ppm-TWA) could be somewhat controversial because it was above the limit for Denmark, but at the same time it fell below the limits established in the other European countries, which range from 10 (17, 18, 23) to 20 ppm (1).

Concerning Spain, there is no established specific limit for sevoflurane occupational exposure (23). In Spain, the daily exposure limit for isoflurane -another halogenated anesthetic older than sevoflurane-, is 50 ppm (13), which represents the average concentration at the breathing zone of the worker measured or calculated as a time-weighted average for an actual working day and in relation to a standard 8-hour working day. Taking into account that isoflurane is a more potent drug than sevoflurane both as an anesthetic and as to its potential for toxicity, safety exposure limits for sevoflurane should be higher than 50 ppm. However, the highest level measured at the nurse's breathing zone for long-term exposure (8.48 ppm-TWA) was far below this threshold of 50 ppm. Therefore, the exposition levels to sevoflurane obtained in this pilot study seems to fall into the safe range.

In line with this, none of the people implicated (patients, nurse, physicians) reported subjective symptoms during the study day. Patients included in the protocol for ambulatory topical sevoflurane consult on a monthly/bimonthly basis in a specific consult. Under these conditions the exposure of healthcare workers is brief and intermittent. This contrasts sharply with the prolonged and continuous exposure to anesthetic vapors in operating rooms. Thus, different occupational exposure limits could be necessary to protect healthcare workers using halogenated anesthetics in new clinical scenarios (11).

Healthcare workers in close proximity to the patients treated with topical sevoflurane may have been exposed (at least for a short period) to greater concentrations than those calculated with the

model or measured with the dosimeters. However, the conservative approach provides confidence that real-time peak values should have not been much different. In any case, it is impossible to document or simulate this exposure pattern due to the limitations of passive monitoring (19) or modelling assumptions (vapor concentration is an average for the entire procedure room volume). Further studies using infrared spectrometry equipment (14-16) would be suitable to establish a most accurate pattern of exposure through real-time vapor measurement. It is clear that having the infrared spectrometry equipment will make modelling unnecessary, but modelling will still be a useful alternative to estimate sevoflurane pollution in many hospitals lacking such equipment.

Although this pilot study was not conducted to specifically assess the risks related to sevoflurane exposure, the results obtained are very encouraging regarding the risk of exposure for healthcare workers adopting this new pain treatment option. Nevertheless, in order to decrease the current exposure to sevoflurane in air following topical application to wounds, the authors propose some recommendations and interventions to reduce occupational and environmental exposure to “the lowest practical level” (16) based both in the authors’ experience and in applying common sense. The first recommendation to all professionals eventually adopting this modality of treatment is to ask the institutional pharmacy services to prefill syringes with sevoflurane (9). Otherwise, charging the syringes immediately prior to drug application is recommended (20). Covering the wound with barrier dressings could be useful limiting sevoflurane evaporation and, once the desired effect is achieved, sevoflurane and contaminated materials could be quickly removed and disposed into sealable bags to contain any remnant. Another basic precaution consists in irrigating sevoflurane in well ventilated rooms (20), or with air renovation systems similar to those of operating theaters (29). Using the minimum effective dose of liquid sevoflurane will result in both environmental advantages, since sevoflurane causes greenhouse effect (28), and direct economical savings (which are modest in our setting, as every milliliter of sevoflurane costed approximately €0.30 in 2018).

In conclusion, irrigation of chronic wounds with liquid sevoflurane is becoming a new topical pain management alternative. Overall, this pilot study shows that air concentrations of sevoflurane following an approved protocol for topical administration to wounds seems to be safe since they fell into exposure limits accepted in multiple European countries for anesthetic procedures. In the absence of specific regulations for many countries, the lowest practical level may be attained by modifying some application conditions.

Financial support: Vapogenix Inc. financed the specific material (dosimeters) and shipping costs. This company had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED BY THE AUTHORS

References

1. Administrativenormer for forurensningiarbejdsatmosfære 2009. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Oslo: Arbeidstilsynet, 2009. Available at: http://www.vestteknikk.no/vestteknikk/public/getAttachment?ATTACHMENT_ID=1348&TYPE=ARTICLE&ID=1340
2. Andersen Y, Johansen JD, Garvey LH, Thyssen JP: Occupational airborne contact dermatitis caused by sevoflurane. *Contact Dermatitis* 2015; 72: 241-243. doi: 10.1111/cod.12361
3. Arbejdstilsynet og Videncenter for Arbejdsmiljø. Bilag Bekendtgørelse - Arbejdstilsynets bekendtgørelse nr. 655 - 31. maj 2018 Arbejdstilsynet. Grænseværdier for stoffer og materialer. Bilag 2: Grænseværdier for luftforureninger m.v. Available at: <https://amid.dk/regler/bekendtgørelser/grænseværdier-stoffer-materialer-655/bilag-2/>
4. Behne M, Wilke HJ, Harder S: Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 13-26
5. Boiano JM, Steege AL: Precautionary practices for administering anesthetic gases: A survey of physician anesthesiologists, nurse anesthetists and anesthesiologist assistants. *J Occup Environ Hyg* 2016; 13:7 82-793. doi: 10.1080/15459624.2016.1177650
6. Burches E, Revert A, Martin J, Iturralde A: Occupational systemic allergic dermatitis caused by sevoflurane. *Contact Dermatitis* 2015; 72: 62-63. doi: 10.1111/cod.12301
7. Dreyfus E, Tramoni E, Lehucher-Michel MP: Persistent cognitive functioning deficits in operating rooms: two cases. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 82: 125-130. doi: 10.1007/s00420-008-0302-8

8. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, et al: Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Health-Syst Pharm* 2017; 74: e176-182. doi: 10.2146/ajhp151008
9. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, et al: Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report. *Eur J Hosp Pharm* 2019; 26: 229-232. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001421
10. Ferrara P, Domingo-Chiva E, Selva-Sevilla C, et al: Irrigation with liquid sevoflurane and healing of a postoperative, recurrent epidural infection: a potential cost-saving alternative. *World Neurosurg* 2016; 90: 702.e1-702.e5. doi: 10.1016/j.wneu.2016.02.079
11. Frangos J, Mikkonen A, Down C: Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic methoxyflurane (Penthrox®). *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 80: 210-225. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.05.012
12. Gerónimo Pardo M, Cortiñas Sáenz M: Analgesic efficacy of topical sevoflurane on wounds [in Spanish]. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25: 106-111. doi: 10.20986/resed.2017.3617/2017
13. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG: NTP 606: Exposición laboral a gases anestésicos. Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. Barcelona, Spain: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2001. Available at: https://www.insst.es/InsstWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTécnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_606.pdf
14. Herzog-Niescery J, Botteck NM, Vogelsang H, et al: Occupational chronic sevoflurane exposure in the everyday reality of the anesthesia workplace. *Anesth Analg* 2015; 121: 1519-1528. doi: 10.1213/ANE.0000000000001015
15. Herzog-Niescery J, Vogelsang H, Bellgardt M, et al: The child's behaviour during inhalational induction and its impact on the anesthesiologist's sevoflurane exposure. *Pediatr Anesth* 2017; 00: 1-6. doi: 10.1111/pan.13269
16. Hiller KN, Altamirano AV, Cai C, et al: Evaluation of waste anesthetic gas in the postanesthesia care unit within the patient breathing zone. *Anesthesiol Res Pract* 2015; 2015: 354184. doi: 10.1155/2015/354184
17. HTP-vården 2018. Koncentrationer som befunnits skadliga. Helsingfors: Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 10/2018. Available at: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarden_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y
18. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling. Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden, AFS 2018:1. Stockholm: Arbetsmiljöverket, 2018. Available at: <https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarden-afs-2018-1.pdf>
19. Imbriani M, Zadra P, Negri S, et al: Biological monitoring of occupational exposure to sevoflurane [in Italian]. *Med Lav* 2001; 92: 173-180
20. Imbernon Moya A, Ortiz-de Frutos J, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I: Application of topical sevoflurane before cleaning painful skin ulcers. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109: 447-448. doi: 10.1016/j.ad.2017.12.005
21. Llorens Herrerias J, Delgado Navarro C, Ballester Luján MT, Izquierdo Palomares A: Long-term allergic dermatitis caused by sevoflurane: a clinical report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 1151-3. doi: 10.1111/aas.12385
22. 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; 69: 1532-1537. doi: 10.1016/j.jvs.2018.08.175
23. Molina Aragonés JM, Ayora Ayora A, Barbara Ribalta A, et al: Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review. *Occup Med (Lond)* 2016; 66: 202-207. doi: 10.1093/occmed/kqv193
24. Occupational health and safety risks in the healthcare sector. Guide to prevention and good practice. Available at: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b29abb0a-f41e-4cb4-b787-4538ac5f0238>
25. Occupational Safety & Health Administration. Sampling and Analytical Methods. Enflurane, Halothane, Isoflurane. Available at: <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org103/org103.html>
26. Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M: Topical sevoflurane and healing of a post-operative surgical site superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and susceptible *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 843-846. doi: 10.1089/sur.2013.079
27. Sárkány P, Tankó B, Simon E, et al: Does standing or sitting position of the anesthesiologist in the operating theatre influence sevoflurane exposure during craniotomies? *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 120. doi: 10.1186/s12871-016-0284-0
28. Sulbaek Andersen MP, Sander SP, Nielsen OJ, et al: Inhalation anaesthetics and climate change. *Br J Anesth* 2010; 105: 760-766. doi: 10.1093/bja/aeq259
29. Tankó B, Molnár L, Fülesdi B, Molnár C: Occupational hazards of halogenated volatile anesthetics and their prevention: review of the literature. *J Anesth Clin Res* 2014; 5: 7. doi: 10.4172/2155-6148.1000426
30. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Waste Halogenated Anesthetic Agents: Isoflurane, Desflurane and Sevoflurane. Notice;

- 71 FR 8859; Request for information; 2/21/06. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/niosh-064/0064-022106-FRNotice.pdf>
31. Thoustrup Saber A, Sørig Hougaard K: The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane. NR 2009; 43(9). Available at: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/21413/1/gupea_2077_21413_1.pdf
32. Vellore AD, Drought VJ, Sherwood-Jones D, et al: Occupational asthma and allergy to sevoflurane and isoflurane in anaesthetic staff. *Allergy* 2006; 61: 1485-1486. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01215.x

PROOF PDF

IV DISCUSIÓN.

1.a-Efectividad como analgésico periférico y 2- Estabilidad Físico-Química

Clásicamente, en los anales de la literatura científica los anestésicos halogenados se han utilizado para aplicaciones en diferentes usos y patologías, desde su uso para la hipnosis, también como disolvente, analgésico local o para el tratamiento de peritonitis y otras infecciones, entre otros usos.⁶⁶⁻¹¹¹

Son principalmente sevoflurano y desflurano, los dos anestésicos halogenados disponibles actualmente en los centros hospitalarios españoles para la inducción (únicamente sevoflurano) y el mantenimiento de la anestesia general. Hasta el momento se le ha otorgado a éste grupo de fármacos un mecanismo de acción central bloqueando la transmisión del estímulo doloroso mediante la potenciación de los neurotransmisores inhibitorios Ácido Gamma-Amino-Butírico tipo A (GABA_A), o bien por una acción antagonista sobre los receptores de los neurotransmisores excitatorios N-Metil-D-Aspartato (NMDA) y Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropionato (AMPA),¹²⁸⁻¹³⁰ lo cierto es que aún no se sabe con certeza el mecanismo de acción exacto. Ronald D. Miller, autor del manuscrito en anestesiología por excelencia, referencia el efecto analgésico a nivel central de los anestésicos halogenados, omitiendo el efecto analgésico periférico.¹¹⁹ Para otros autores no es plausible un efecto analgésico periférico con los diferentes anestésicos halogenados derivados del éter. Varios trabajos demuestran que los fármacos estudiados producen un efecto analgésico periférico significativo frente a diversos estímulos dolorosos cutáneos.^{131,132} Una hipótesis explicativa de estos resultados pudiera ser que, considerando la piel como un órgano peor perfundido que el sistema nervioso central, lo más probable es que inhalar estos fármacos volátiles a dosis sub-anestésicas y durante tiempos tan breves (20 minutos) constituyen espacios de tiempo y dosis insuficientes para encontrar un efecto analgésico cutáneo. Por tanto, el erróneo diseño de estos estudios no permite encontrar el efecto analgésico periférico. En cambio, mediante la aplicación tópica sí podría alcanzarse una concentración de anestésico suficiente para obtener este efecto analgésico, que sería más intenso en caso de no mediar la piel, como demuestran los estudios.^{94,196}

En sentido opuesto a lo expresado anteriormente, estudios recientes indican que mediante la aplicación tópica de anestésicos éter halogenados sí podría alcanzarse una concentración de anestésico suficiente para alcanzar este efecto analgésico a nivel periférico.^{94,98} Argyro Fassoulaki et al evaluaron el posible efecto analgésico del isoflurano administrado tópicamente en tejidos periféricos, con un mínimo efecto a

nivel de sistema central y sedación, sin repercusión clínica significativa.⁷⁸ Estos mismos autores observaron un bloqueo del estímulo mecánico cuando sevoflurano y halotano se aplicó tópicamente sobre la piel⁷⁹ sugiriendo que este efecto analgésico periférico, podría estar relacionado con una presión parcial relativamente alta que ejerce el anestésico en los nociceptores periféricos.

Frente al aún desconocimiento del mecanismo de acción de este grupo de fármacos, se han postulado nuevas teorías como la inhibición de los canales de sodio¹⁶⁹ y la activación de los canales de potasio, así como la vasodilatación mediada por los canales de calcio y el aumento de la temperatura, que podrían desempeñar un papel en su acción analgésica periférica.¹⁷⁰ Estudios *in vitro* afirman que sevoflurano podría inhibir al receptor 5-hidroxitriptamina tipo 3, que se encuentra distribuido en el sistema nervioso central y periférico y actúa en el proceso de la nocicepción periférica y anti-nocicepción central.^{171,172}

No es hasta el año 2011 cuando surge la primera publicación científica llevada a cabo por un médico español especialista en Farmacología Clínica y en Anestesiología y Reanimación, el Dr. Gerónimo Pardo,⁹⁴ donde describe la primera experiencia clínica satisfactoria con sevoflurano irrigado sobre una UV, señalando su acción analgésica periférica. Se trataba de una paciente afectada de una UVE con un dolor incontrolable con rechazo al empleo de las alternativas analgésicas disponibles, catéter epidural debido a una mala experiencia previa, uso de opioides por haber desarrollado anteriormente efectos adversos dependientes de las dosis como somnolencia y depresión respiratoria, incluso la crema EMLA por el dolor asociado a su aplicación; en este contexto el uso compasivo mediante irrigaciones de sevoflurano controlaron el dolor diariamente de una manera inmediata y con un control algíco prolongado de 10 a 12 horas. El estado anímico de la paciente mejoró aparentemente con una cicatrización total de la UVE en 16 días. El prurito en el área de piel sana que rodeaba la herida fue el único efecto adverso, minimizando que sevoflurano entrara en contacto con la piel circundante a la herida.

Esta primera experiencia clínica fue fruto de la casualidad, ya que el hallazgo se gestó cuando el Dr. Gerónimo se disponía a manipular el sevoflurano en el laboratorio de microbiología para un estudio del efecto microbicida *in vitro*,⁹⁰ saltando una gota sobre el labio inferior de la boca, lo que le provocó un adormecimiento por unos minutos. Y trasladando ágilmente este efecto periférico (que en la historia de la anestesia se había omitido e incluso refutado) a la paciente anteriormente referenciada con un dolor de difícil control.

A partir del año 2013, nuestro equipo comienza a trabajar tras la obtención de los permisos burocráticos legales oportunos. En primer lugar, nos acogimos al Real Decreto 1015/2009 (Julio 19, 2009) por el que se regula el uso de medicamentos en situaciones especiales, y que ofrece un uso compasivo de medicamentos bajo investigación clínica para pacientes sin participación en un ensayo clínico, además de la administración de medicamentos en una indicación no aprobada en su ficha técnica (uso *off label*). Todo ello caracterizaba nuestro panorama de entonces sobre la aplicación de sevoflurano tópico en pacientes con UC. Seguidamente, presentamos a la *Subcomisión Off labely enfermedades raras* de nuestro centro hospitalario, tres casos clínicos con UV dolorosas sin alternativas terapéuticas disponibles, candidatas por tanto para el tratamiento con sevoflurano tópico. Tras su aprobación y una vez comprobada la eficacia clínica del tratamiento con sevoflurano en estos pacientes, elaboramos un protocolo asistencial para nuestro hospital con el objetivo de tratar a pacientes con un mal control del dolor y resistentes a otras terapias analgésicas sistémicas y/o invasivas, que presentaran UC. Este protocolo obtuvo la aprobación del comité ético de investigación (CEI) de nuestro hospital (ref: CCF-SEV-2014-01, 24/09/13) y más tarde la aprobación a nivel autonómico del Comité Ético de investigación biomédica de Andalucía (CEIBA). Lo que nos impulsó a solicitar un estudio prospectivo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), que fue categorizado y aprobado. Más tarde, con toda la burocracia legal de nuestra parte y comprobados los sorprendentes resultados preliminares en cuanto a éxito terapéutico, surgió la idea de realizar la presente tesis doctoral. La aplicación de sevoflurano líquido sobre las UC no fue fácil al principio. Antes de la aprobación de nuestro protocolo tratamos a nuestros primeros 3 pacientes extrayendo sevoflurano con una jeringa directamente desde el frasco de 250 mL, atravesando el dispositivo que se une al vaporizador del quirófano a través de un "catéter abboath". Más tarde, observamos que esta manera de hacerlo no era cómoda, ni estéril y mucho menos segura. Los problemas de contaminación ambiental de sevoflurano que conllevaba hacerlo de esta manera se presentaba en forma de una leve cefalea por parte del médico que lo extraía y lo aplicaba. Decidimos entonces elaborar jeringas precargadas de sevoflurano haciendo uso de las instalaciones del Servicio de Farmacia del hospital para fabricarlas en condiciones ideales de seguridad y esterilidad.

Se realizaron experiencias preclínicas que consistían en diluir sevoflurano, con la intención de disminuir la concentración de sevoflurano y observar si diluido era igual de efectivo. Como diluyente escogimos DMSO, un buen disolvente orgánico y miscible en sevoflurano, que ya se había utilizado en heridas con buenos resultados

y de forma segura.¹⁴⁶⁻¹⁵⁴ Debido a que no llegamos a iniciar el mismo procedimiento legal que con el uso tópico de sevoflurano en estado puro para su aplicación clínica, nuestro grupo nunca llegó a administrarlo a los pacientes con UC. Aunque este planteamiento podría ser una futura línea de investigación.

Acordamos realizar un estudio sobre la estabilidad fisicoquímica de sevoflurano precargado en jeringas y así dar respuesta al periodo de conservación, ya que estas jeringas precargadas iban a ser dispensadas a pacientes y no disponíamos de estudios previos.¹⁷³ Contactamos con el departamento de química orgánica de la Universidad de Almería para llevar a cabo nuestro trabajo.

Las jeringas se elaboraron en una campana de flujo laminar vertical clase II tipo B del servicio de Farmacia y se almacenaron a diferentes temperaturas durante 45 días. Se utilizaron jeringas estériles de polipropileno de 10 mL incorporando un tapón (tip-cap) que impedía que sevoflurano se volatilizara.

Después de finalizar el estudio, observamos que las diferentes concentraciones de sevoflurano en DMSO (desde sevoflurano puro hasta una dilución 1:50) conservaban su estructura química después de la exposición a un rango de temperaturas (-10 °C, 4 °C y 25 °C) durante 45 días. No se detectaron subproductos de sevoflurano en ninguna de las muestras. Hasta donde sabemos, la estabilidad de las soluciones de sevoflurano en DMSO nunca se había informado en la literatura.

La elección de jeringas de polipropileno ámbar para la preparación y conservación de las alícuotas fue debida a la conocida reactividad entre el sevoflurano y las superficies de vidrio, lo que conduce a la producción de ácido fluorhídrico (HF) (Figura 14). De acuerdo con esto, un aumento en la concentración de HF estaría directamente relacionado con el grado de degradación del sevoflurano.^{174,175}

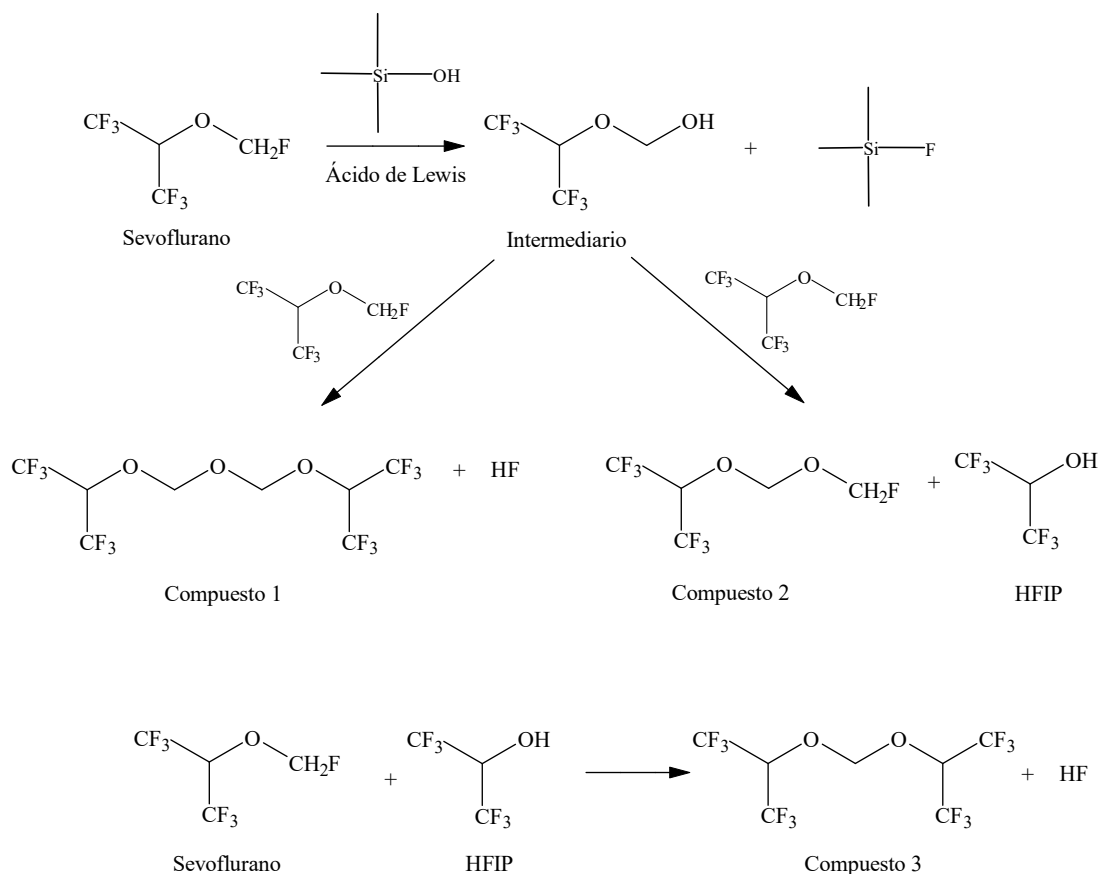


Figura 14. Mecanismo propuesto para la descomposición de sevoflurano a ácido fluorhídrico (HF) en presencia de un grupo silanol. El primer paso es la sustitución del átomo de flúor en el grupo CH₂F por un grupo hidroxilo. El intermedio resultante reaccionaría con otra molécula de sevoflurano para dar el compuesto 1 más HF, o incluso el compuesto 2 más hexafluoroisopropanol (HFIP). Esta especie podría reaccionar nuevamente con sevoflurano para dar el compuesto 3 y HF. Imagen realizada por Sergio García Muñoz.

Finalmente, el estudio confirmó la integridad estructural de la molécula de sevoflurano en el rango de temperaturas y concentraciones estudiados, incluido sevoflurano en estado puro, así como la ausencia de otros productos de descomposición de sevoflurano.

Posteriormente, se creó un protocolo de elaboración de jeringas precargadas de sevoflurano, siendo el único grupo que emplea esta terapia de forma hospitalaria y domiciliaria, aplicándose sevoflurano de una forma más segura tanto para el profesional como para los pacientes. Un año más tarde realizamos otro estudio de estabilidad con las mismas condiciones del estudio anterior pero ahora únicamente con sevoflurano puro durante un total de 365 días, observándose de nuevo una ausencia de productos de degradación de sevoflurano y confirmandola estabilidad físico-

química de sevoflurano en jeringas de polipropileno. Este estudio todavía no ha sido publicado a la comunidad científica.

Por tanto, ya teníamos el envase primario perfecto para conservar sevoflurano, y comenzamos a tratar a los pacientes que nos derivaban a la Unidad del Dolor desde los servicios de Cirugía Vascular, Dermatología y de Medicina Interna. Con el tiempo, además de nuestros pacientes de Almería, acudieron también a nuestra consulta desde Granada, Murcia y Cartagena, sin faltar a ninguna cita. Pudimos comprobar la eficacia de sevoflurano y cómo la calidad de vida de los pacientes mejoraba en base a la percepción subjetiva del propio paciente mediante la escala "Patient Global Impression of Improvement" y de la percepción subjetiva del profesional mediante la escala "Clinical Global Impression of Improvement". Los pacientes recibían las jeringas domiciliarias que elaborábamos para ellos de manera mensual. Pautados por la Unidad del Dolor mensualmente, fueron tratados diariamente bien en sus casas por un familiar encargado de su cuidado, previamente aleccionado en nuestra consulta, o bien por su centro de salud, a los que les hacíamos llegar a través del paciente un manual de uso para que la enfermería de atención primaria se familiarizara con el tratamiento. (ANEXO I)

Hasta el momento, nuestros datos de eficacia y seguridad están en concordancia con todos los autores que han publicado sobre el uso de sevoflurano aplicado tópicamente sobre UC (Tabla 4):

Autor y año	Número de sujetos	Días acumulados de tratamiento
Gerónimo Pardo 2011 ⁹⁴	1	16
Martínez Monsalve 2011 ⁸⁹	1	3
Martínez Monsalve 2013 ¹⁷⁶	9	76
Rueda Martínez 2014 ¹⁷⁷	1	4
Fernández Ginés 2015 ¹⁷⁸	1	35
Imbernón 2016 ¹⁷⁹	1	21
Ferrara 2016 ¹⁸⁰	1	15
Villarroel 2016 ¹⁸¹	89	89
Fernández Ginés 2017 ¹⁸²	11	72,0 ± 18,5
Fernández Ginés 2017 ¹⁸³	36	330 (mediana)
Imbernón-Moya 2017 ¹⁸⁴	*	*
Imbernón-Moya 2017 ¹⁸⁵	*	*
Imbernón-Moya 2017 ¹⁸⁶	30	360
Imbernón-Moya 2018 ¹⁸⁷	*	*
Amores Valenciano 2018 ¹⁸⁸	1	≈365
Sumariva Bernal 2018 ¹⁸⁹	5	30
Abad Gurumeta 2018 ¹⁹⁰	*	*
Fernández Ginés 2018 ¹⁹¹	1	100
Martínez Monsalve 2019 ¹⁹²	152	365
Padilla del Rey 2019 ¹⁹³	1	40
Quintana Castanedo 2019 ¹⁹⁴	1	21
Fernández Ginés 2019 ¹⁹⁵	1	111
Fernández Ginés 2019 ¹⁹⁶	112	1095
Gerónimo Pardo 2019 ¹⁹⁷	1	90
TOTAL	456	≈2.873

***Los autores no incorporan pacientes nuevos tratados con sevoflurano tópico.**

Tabla 4. Resumen cronológico de los pacientes tratados con sevoflurano tópico comunicados en la literatura. (Actualización Tabla Gerónimo Pardo)¹⁹⁸

Nuestro grupo cuenta con una experiencia del 64% del total de días de tratamientos aplicados, con 162 pacientes y 1743 días acumulados.

Durante este tiempo, hospitales de toda España nos han solicitado los protocolos de uso, seguridad y elaboración de sevoflurano en jeringas precargadas. La compañía farmacéutica Vapogenix Inc. procedente de Houston (Texas, EEUU) se puso en contacto con nuestro equipo y visitó nuestro centro para analizar nuestro trabajo, se planteaban llevar a cabo un ensayo clínico randomizado, controlado y doble ciego con sevoflurano sobre úlceras dolorosas, y solicitaban de nuestra experiencia para llevarlo a cabo a nivel internacional.¹⁹⁹ Recientemente, se ha completado el ensayo clínico en Fase II, en 8 hospitales de Australia pendiente de publicar los resultados.

Derivado también del conocimiento de nuestro trabajo en la comunidad científica, una persona de Gran Bretaña se puso en contacto con nosotros para hacernos conocedores del caso de su esposa, una mujer de 63 años con una úlcera venosa muy dolorosa. Las soluciones para la paciente por parte de los clínicos británicos eran insuficientes para abordar el dolor tan insoportable que padecía, y nos contaba que se habían propuesto viajar a otro país para practicarle la eutanasia, pero antes, querían exponerse al novedoso tratamiento que hacía un hospital de Almería y que habían leído en una revista americana.¹⁸²

Sevoflurano tópico establece una diferencia importante en términos de eficacia en comparación con el único fármaco que tiene indicación en su ficha técnica para el tratamiento algico antes del desbridamiento de una UC, la crema EMLA[®]. Ésta se aplica entre 30 y 45 minutos antes de proceder al desbridamiento. Lafuente et al y Sancho et al hacen referencia a desbridamientos con sevoflurano tópico con un tiempo de latencia de 2 a 5 minutos.^{200,201} El alto tiempo de latencia de la crema EMLA[®] con respecto a sevoflurano se traduce en una clara desventaja. En el año 2012, se publicó una nota informativa por parte de Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, comunicando el riesgo de sufrir metahemoglobinemia debido al uso de la crema EMLA[®] sobre superficies extensas de piel.²⁰²

La acción analgésica en nuestros pacientes antes y después del desbridamiento o limpieza de la herida se ha caracterizado por rapidez (escasos minutos), gran intensidad (hasta 7-8 puntos en la escala EVA), y duración se prolonga por espacio de varias horas, en escasas ocasiones hasta 48 horas.¹⁸³ Martínez-Monsalve et al describen que en 76 limpiezas de heridas con sevoflurano la intensidad en todas las

ocasiones fue inferior a 4 puntos en la escala verbal simple, un efecto prolongado siempre superior a 6 horas.¹⁷⁶ Y varios autores coinciden en una rapidez de entre 2 y 5 minutos, una intensidad de hasta 8 puntos desde la primera aplicación y una duración del efecto analgésico entre 2 y 10 horas,^{94,184,188,193,200} excepto Martínez Monsalve et al, que encontró una duración analgésica de 30 minutos.¹⁹²

Todos los autores que han trabajado sobre las instilaciones tópicas de sevoflurano, todos han observado estas tres características tanto por el dolor en reposo causado por heridas crónicas de etiología vascular venosa,^{94,179,184,188} como isquémicas⁸⁹, pero también en úlceras neoplásicas^{178,191}, heridas de pie diabético¹⁹³ o heridas con dolor de componente neuropático^{188,193,197}. En este último tipo de dolor, contamos con experiencias de un efecto rápido, pero poco intenso y no duradero, donde se necesitó una posología cada 8 horas a dosis de 1mL/cm² para conseguir mantener un EVA de 3.¹⁹¹

En cuanto al tipo de dolor, la mayoría de nuestros pacientes comunicados padecían de base un dolor somático,^{182,195,196} pero también contamos con experiencias muy favorables en el tratamiento de úlceras con dolor de componente neuropático¹⁷⁸ así se constata por parte de otros autores la misma eficacia.^{188,193,197}

1.b- Seguridad

Durante nuestro periodo de estudio también observamos efectos adversos locales asociados al tratamiento. En nuestro caso, los más comunes y en concordancia con los autores anteriormente citados, sensación de calor, prurito y eritema en la zona periulcerosa, que cesaba en pocos minutos y no fue motivo de discontinuación.^{182,196} Amores Valenciano et al sin embargo, no observaron ningún evento adverso local o sistémico.¹⁸⁸ Este efecto adverso local lo minimizábamos canalizando la irrigación sobre el lecho ulceroso facilitado a través del pivote de la jeringa, y utilizando gases en contacto con la piel sana para protegerla.

La mayoría de nuestros pacientes expresaban en la aplicación de sevoflurano en la herida, una sensación de frío o de calor, dependiendo del paciente. Este efecto puede ser debido a que los termorreceptores (tanto los corpúsculos de Krause como los de Rufini)¹¹⁹ situados en la dermis, tejido expuesto a la superficie debido a la UC, que en contacto con una cantidad mínima de sevoflurano podrían activarse. Aún así, desconocemos por qué unos pacientes sienten frío y otros por el contrario calor tras la irrigación tópica. Lo que sí nos muestra nuestra experiencia es que en ninguno de estos casos dicha sensación fue desagradable, ni un elemento limitante que pudiera afectar a la continuación del tratamiento tópico con sevoflurano. Este

efectos citado por Sancho et al, que expresan una sensación de calor leve y transitorio al aplicar el anestésico halogenado.²⁰¹ Imbernón también especifica que el 30% de sus pacientes reportaban una sensación subjetiva de calor local durante la instilación, que cedía totalmente a los largo de 48 horas sin causar molestias importantes en el paciente.²⁰³ Ninguno de los autores con experiencia en la utilización con sevoflurano ha expresado la sensación de frío.

Ya hemos citado algunos casos de autólisis por ingestión de anestésicos halogenados derivados del éter,⁶⁷⁻⁷³ lo cual nuestro protocolo incluía como criterio de exclusión a pacientes psicológicamente inestables o con antecedentes de enfermedad mental y/o adicción a diversas sustancias o drogas, con el objetivo de evitar un desenlace fatal por laposible ingestión de las jeringas precargadas con sevoflurano.

Durante los 7 años de tratamiento y tras la administración de más de 70.000 irrigaciones tópicas con sevoflurano, el total de exitus letalis han sido de 8. Los pacientes tenían una edad avanzada (superior a 75 años) con una duración de tratamiento prolongado (media de 15 meses). La etiología de los exitus fue desconocida en tres casos, uno de ellos fue un paciente de 17 años de edad con una insensibilidad congénita del dolor que se estuvo tratando 2 meses con sevoflurano tópico. Tras un viaje estival a Marruecos de varios meses, falleció a los 4 meses sin estar tratado con sevoflurano tópico, es por esto que descartamos la asociación entre el anestésico halogenado y la muerte. En los demás casos, todos ellos poseían una patología vascular avanzada asociada de base, aterosclerosis y otros factores de riesgo cardiovasculares, los cuales pueden explicar las dos muertes asociadas a eventos vasculares.¹⁸² Tres muertes fueron debidas a sepsis y podría estar relacionado a las numerosas infecciones asociadas a las úlceras vasculares reportadas en nuestro trabajo y no controladas con el tratamiento antibiótico.¹⁹⁶ Nuestros pacientes de forma global, presentaban una mínima actividad física diaria, por lo que una muerte por tromboembolismo pulmonar podría justificarse en parte por este estilo de vida y comorbilidades asociadas.

En concordancia con nuestros resultados, en la literatura médica se referencia un evento con desenlace fatal (infarto en relación a actividad física), aunque los autores no lo relacionan con el uso de sevoflurano tópico.⁸⁹

No podemos relacionar las muertes ocurridas directamente al uso de sevoflurano, ya que es complicado conocer las causas con certeza. Según la ficha técnica, los eventos adversos de sevoflurano no están relacionados con las causas de los fallecimientos.²⁰⁴

Durante nuestra dilatada experiencia, hemos observado sólo un caso de mareo leve como efecto adverso sistémico. Posiblemente debido al uso concomitante con opioides mayores, que cedió rápidamente. Esto podría ser debido a que las úlceras de etiología vascular están muy mal perfundidas, suponiendo que la absorción de sevoflurano hacia el torrente sanguíneo podría ser escasa y las presiones parciales de sevoflurano podrían ser bajas para alcanzar tal efecto sistémico. Martínez-Monsalve et al postulan que la absorción en estas heridas con compromiso circulatorio se produce lenta e incompleta.⁸⁹ Pero no hemos tratado únicamente úlceras de etiología vascular mal perfundidas, sino que también hemos abordado úlceras de etiología neoplásica con buena permeabilidad tisular y superficie amplia de alrededor de 40 cm², donde se le aplicaron 120 mL de sevoflurano al día durante 100 días, sin observarse efectos adversos sistémicos.¹⁹¹

Gerónimo et al refieren que sevoflurano es una molécula volátil, con lo que se supone que tras su posible absorción sistémica y su paso por los capilares alveolares y posterior difusión al alveolo, sevoflurano es exhalado mediante la espiración en lo que en teoría el autor propone el nombre de "efecto de primer paso pulmonar", con lo que sería un mecanismo de seguridad adicional cuando se aplique el éter de manera tópica.¹⁹⁸ Este mismo autor explica razonadamente que únicamente se han comunicado eventos adversos sistémicos cuando el éter era introducido en la cavidad rectal o en peritoneo como tratamiento antiséptico de la peritonitis, causando hipnosis, recuperándose los pacientes sin secuelas. Explica que ni en pequeños volúmenes de éter intraarticulares para el tratamiento de las artritis sépticas, ni en irrigaciones de volumen abundante en heridas infectadas ni aún cuando las heridas son sumergidas en un baño con éter durante 30 minutos, no han aparecido efectos adversos sistémicos. Y concluye con la suposición factible de que sevoflurano, bien parecido a la potencia anestésica del éter, tiene un mínimo riesgo de aparición de evento adverso sistémico sobre heridas en dosis inferiores a 50 mL.¹⁹⁸ En cuanto a la variación del recuento hematológico, niveles de electrolitos, función renal y hepática tras la administración tópica de sevoflurano, nuestros estudios no muestran cambios significativos en estos parámetros.^{178,196} Estos datos se encuentran en consonancia con Martínez Monsalve et al, quien refiere que el paciente tratado no presentó ninguna alteración hemodinámica (con monitorización sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial invasiva).⁸⁹ Gerónimo Pardo también describe que durante irrigaciones con sevoflurano a pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, no se identificaron cambios significativos con respecto a las variaciones de la tensión arterial y los niveles de saturación de oxígeno.¹⁹⁷

Debido a la presente problemática, nuestro equipo decidió cuantificar la absorción sistémica de sevoflurano cuando se aplica tópicamente con el objetivo de estudiar la seguridad de nuestros pacientes. En primer lugar, se recogieron muestras de sangre (2 mL) y orina (30-50 mL) cada hora de un paciente anestesiado en quirófano recibiendo sevoflurano inhalado, durante 11 horas de intervención. Hicimos lo mismo en 5 pacientes con UVe que estuvieron ingresados, la recogida de sangre y orina fue durante cada hora, un total de 7 horas. Nuestro objetivo era cuantificar los niveles en sangre y orina del metabolito de sevoflurano (Hexafluoroisopropanol (HFIP)), en un paciente anestesiado y compararlo con los niveles recogidos de nuestros pacientes tratados con sevoflurano tópico. Seguidamente analizamos las muestras en la Universidad mediante RMN. Pues bien, detectamos sobre el paciente anestesiado el metabolito HFIP tanto en sangre como en orina, ahora bien, no conseguimos detectar HFIP en la sangre de los pacientes tratados con sevoflurano tópico. Sobre la orina del grupo de UVe, sólo detectamos HFIP a la hora 4, en todos los pacientes. Eso sí, identificamos en la orina de ambos grupos lo que los estudios nos detallaban que podía ser HFIP unido a glucurónido debido a su metabolismo hepático.^{117,158,159} Nuestro estudio no finalizó por falta de recursos para obtener resultados fiables y seguir un método rígido, ya que necesitábamos adquirir la materia prima de HFIP, ácido glucurónido y uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasa para conseguir reproducir el metabolito encontrado en orina y así poder cuantificarlo. Aún así y por los datos que pudimos observar en la RMN, podríamos sacar una observación de este trabajo, y es que sevoflurano tópico sí pasa a circulación sistémica, pero la cantidad es tan ínfima en comparación con la de un paciente anestesiado, que únicamente se detecta en orina a las 4 horas una mínima concentración de HFIP unido a glucurónido en pacientes con UVe, no en otras patologías. Esta experiencia aún no está publicada por nuestro grupo.

3-Calidad de Vida

En general, la satisfacción del paciente, que nosotros la hemos relacionado con la calidad de vida, fue muy elevada en todos los casos. El hecho de aliviar el dolor tanto en el desbridamiento o la limpieza de la herida como a lo largo del día, conlleva a una actividad física más activa y a un descanso físico y mental óptimo, sobretudo nocturno, todo ello se traduce en un aumento de la satisfacción del paciente. Junto con la disminución de las visitas a los servicios de urgencias como consecuencia del dolor,¹⁸² podría traducirse en una mejora en términos de calidad de vida.^{178,183,191,196} Imbernon et al tuvieron idénticos resultados que nuestro grupo respecto a la calidad de vida.¹⁸⁶ Quintana Castanedo et al hacen referencia a que la combinación de la supresión en muchos casos intensa y duradera del dolor junto

con una rápida cicatrización en comparación con los métodos tradicionales, supone una mejora de la calidad de vida de los pacientes tratados con sevoflurano tópico.¹⁹⁴

Algo muy importante a destacar fruto de este trabajo, es que la aplicación tópica de sevoflurano, ha dado paso a una nueva puerta de entrada importante a las unidades de cuidados paliativos en pacientes con UC neoplásicas que cursan con dolor. No podemos contrastar nuestra experiencia con otros trabajos debido a que no hay más experiencia que la de nuestro grupo en este campo.^{178,191} Los resultados obtenidos en nuestra práctica clínica abordando el dolor de este tipo de UC ponen de manifiesto el importante papel que juega sevoflurano tópico en estos pacientes tanto en el dolor nociceptivo como en el dolor irruptivo.^{178,193} No conseguimos reducir el tamaño de las heridas con sevoflurano tópico, el objetivo con estos pacientes oncológicos es el de conseguir ayudar a paliar los síntomas álgicos con un tratamiento que, aunque novedoso, cuenta con una progresiva y creciente confianza de los profesionales por su eficacia y su comodidad a la hora de aplicarlo. Los pacientes paliativos con UC neoplásicas que cursan con dolor y tengan altas dosis de opioides mayores y/o presenten síntomas de toxicidad (náuseas, vómitos, sedación, depresión respiratoria...) a estos analgésicos potentes, son desde nuestra experiencia "pacientes diana" susceptibles a ser tratados con esta nueva terapia que en un futuro, esperamos no muy lejano, se instale en las unidades de cuidados paliativos.

Durante estos últimos 7 años de aplicaciones con sevoflurano tópico, la bibliografía de diferentes autores nos ha estado describiendo la gran capacidad analgésica que posee este fármaco.¹⁷⁶⁻²⁰¹ Tanto es así, que los profesionales que estamos aplicando este tratamiento vemos de manera puntual que sevoflurano podría facilitar una muerte digna a los pacientes,¹⁹¹ evitar la eutanasia por el dolor de difícil control de una UC o de simplemente y evitar amputaciones de miembros inferiores.¹⁹³

4- Antimicrobiano

La eficacia antimicrobiana de sevoflurano se demostró *in vitro* frente a *Staphylococcus spp*, *Pseudomona spp* y *Escherichia Coli*, con un desconocido mecanismo de acción bactericida.⁹⁰ Se ha descrito también su efecto contra *Pseudomona aeruginosa* multirresistente en UC.¹⁷⁹ E incluso otros autores sugieren un mecanismo de acción sobre el efecto bactericida, como disolvente a nivel de la envoltura celular.^{205,206} Martínez Monsalve et al profundizaron más sobre el mecanismo y afirma que, los estudios *in vitro* muestran que las bacterias Gram negativas son menos resistentes a la acción antimicrobiana de los anestésicos halogenados que las bacterias Gram positivo, y que éstas últimas son más resistentes debido a la pared

formada por peptidoglicano que no poseen las Gram negativas, dificultando así la difusión del agente halogenado hacia su interior.⁹⁰ Existe discrepancia con respecto al tiempo de contacto o la manera de irrigar sevoflurano tópico, de hecho esos dos trabajos lo ponen de manifiesto.^{177,180}

En nuestra experiencia en el campo antimicrobiano *in vivo* con sevoflurano, por un lado no está claro que la infección protagonizada por microorganismos presentes en lecho ulceroso de la herida neoplásica se controlara únicamente aplicando instilaciones con sevoflurano, ya que el paciente recibió varias dosis de antibióticos de amplio espectro debido a las infecciones urinarias y respiratorias por repetición debido a la evolución de su enfermedad, durante el período de tratamiento con el anestésico halogenado.¹⁹¹ Nuestros datos están en concordancia con Barodka et al,⁹¹ que demuestran que un anestésico halogenado como el isoflurano tópico diluido al 0,2% aplicado *in vivo* tiene una actividad fungicida contra *Candida albicans* similar a la Anfotericina B. En el 100% de nuestros cultivos positivos a *Candida albicans* en UC, ésta desaparecía tras el tratamiento con sevoflurano tópico.¹⁹⁶ Los autores postulan que los anestésicos volátiles ejercen sus efectos sobre las células vivas mediante uno de los tres mecanismos: 1) alterar la bicapa lipídica de la membrana plasmática, 2) una modulación de la función de la proteína unida a la membrana o 3) una combinación de ambos que implica interacción del anestésico con la bicapa lipídica que altera la actividad de las proteínas de membrana. También se basan en observaciones previas sobre *Saccharomyces cerevisiae*, donde podría ser posible que isoflurano pudiera inhibir el crecimiento dependiente de nutrientes, ya sea afectando a las permeasas de membrana o a la traducción del Ácido ribonucleico mensajero. Por otra parte, las paredes de *Candida albicans* son muy finas, lo que podría favorecer el posible efecto disolvente de membrana por parte del halogenado y posiblemente, no se necesitaría un largo tiempo de contacto del anestésico con el hongo para disolver la pared.²⁰⁷

La presencia de infección bacteriana en pacientes con UPP es una complicación común, en nuestra serie de casos de pacientes con UPP, el 70% del grupo tratado con sevoflurano presentaba infección, predominantemente organismos como *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Enterococcus*.¹⁹⁶ En este estudio, el desbridamiento, el lavado, el cambio de apósito y administración de antibióticos por vía intravenosa en el período perioperatorio podrían dar explicación a que la carga bacteriana de las heridas se redujera significativamente, pero no encontramos que la reducción bacteriana con sevoflurano tópico fuera estadísticamente significativa cuando se comparó con el grupo que no recibía tratamiento con el anestésico. Por otra parte, el cambio de apósito y administración de antibióticos por vía intravenosa

en el período perioperatorio también pueden explicar la ausencia de infección postoperatoria.¹⁹⁶ La infección grave y duradera de la herida puede retrasar significativamente la curación en el tiempo, o dar lugar a la aparición de una herida refractaria o no cicatrizante. Asimismo, fue difícil determinar si alguna otra acción, particularmente la curación de heridas ocurrió como resultado del uso del anestésico. Rueda Martínez et al por el contrario, trataron a un paciente con una incisión derivada de un trasplante hepático que no cicatrizaba y superinfectada con *Pseudomona aeruginosa* multirresistente y *Staphylococcus aureus*. Se le aplicó únicamente sevoflurano y la infección fue controlada sin recibir antibióticos vía sistémica, logrando la cicatrización completa de la incisión.¹⁷⁷ Ferrara et al describe también una experiencia con sevoflurano como agente antimicrobiano, que fue irrigado a baja presión de manera intracavitaria sobre una infección recurrente de un absceso epidural.¹⁸⁰ *Escherichia coli* fue aislado en el lugar de la infección, la eficacia del estudio anterior podría estar en consonancia con los estudios que afirman que los Gram negativos son más sensibles al tratamiento antimicrobiano con el éter halogenado.⁹⁰ Existen varios autores en concordancia con esta línea que han observado un efecto antimicrobiano *in vivo* de sevoflurano tópico.^{94,177,179,190}

Estos autores describen experiencias que ponen de manifiesto el efecto microbicida de sevoflurano. Su eficacia podría ser debida al tiempo de permanencia del anestésico en el lugar de acción para conseguir tal función ya que algunos estudios se realizan en cavidades cerradas y el anestésico está más tiempo en contacto.^{177,180} Otra posible explicación de que nuestra experiencia con sevoflurano como antimicrobiana no haya sido tan satisfactoria en alguno de nuestros casos^{191,196} a diferencia de los anteriores autores podría ser que, contamos con pacientes domiciliarios donde el familiar directo era quien realizaba las curas con sevoflurano en su domicilio, en un campo de esterilización menos cuidado al del hospitalario, que junto a la limpieza durante el curetaje donde se elimina gran carga bacteriana, no es la misma que la limpieza y cuidados realizados por el profesional de nuestro centro hospitalario.¹⁸² Desde nuestra experiencia, recomendamos que si se van a realizar instalaciones con sevoflurano en su estado líquido en una UC infectada en pacientes domiciliarios, se use antibiótico sistémico u otras medidas tópicas (plata, carbón activado...) con el objetivo de controlar la infección.¹⁸³

5- Cicatrizante

Durante nuestro trabajo, hemos cerrado úlceras de manera completa, lenta y gradual y con un alto grado de recurrencia en UC. Debemos de explicar que los criterios de inclusión aprobados en nuestro protocolo asistencial incluían úlceras sin op-

ción a revascularización, pacientes con altas comorbilidades asociadas, sin otras alternativas terapéuticas analgésicas (tanto invasivas como no invasivas) y pacientes con curas domiciliarias. Es decir, las características especiales de nuestros pacientes junto con un ambiente ambulatorio, probablemente pudiera influir en nuestros resultados en cicatrización.^{182,196} Nuestra unidad del dolor no contaba inicialmente con una enfermería especializada en el curetaje de las UC, por lo que fueron formados por una enfermera especialista en heridas del Hospital Universitario La Fe (Carmen Alba Mortilla) y un enfermero responsable de la unidad de heridas en el Hospital Universitario Torrecárdenas (Pepe Puentes), ambos con una gran experiencia y dedicación al manejo de las UC. Posiblemente esta situación de no contar con profesionales especializados, tuviera repercusión sobre nuestros resultados. Autores describen experiencias muy favorables sobre la capacidad de cicatrización de sevoflurano con datos similares a los de nuestro trabajo, incluso con una rapidez de cicatrización más elevada.^{94,177,184} Rueda Martínez et al postulan que este efecto cicatrizante de sevoflurano que podría relacionarse con su efecto vasodilatador, aumentando así la microcirculación y la llegada de oxígeno y micronutrientes, y una disminución de agentes inflamatorios al tejido ulcerado. Este efecto vasodilatador ha sido ampliamente estudiado y se ha teorizado sobre su mecanismo de acción.^{208,209,210} Desde una inhibición de la contracción muscular mediante una inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje que reduce la concentración de calcio intracelular,²⁰⁸ hasta un efecto directo que inhibe el músculo liso vascular independiente del endotelio,²⁰⁹ o una inhibición de la contracción que produce una vasodilatación de los vasos linfáticos.²¹⁰ Otro posible efecto favorecedor de la cicatrización podría ser el efecto analgésico de sevoflurano, ya que se pueden hacer curas más completas desbridando tejido necrótico y fibrina. Podría también favorecer el proceso de epitelización el efecto antimicrobiano de sevoflurano,¹⁷⁷ retirando gran carga bacteriana del lecho ulceroso que impide el proceso de cicatrización y evitando así la inflamación asociada. Posibles opciones terapéuticas en un futuro pudieran ser la asociación de productos que sí han demostrado potenciar la cicatrización (como el ácido hialurónico²¹¹, factores de crecimiento epidérmico²¹² o bien biomateriales basados en colágeno²¹³) junto con un anestésico halogenado, con la obtención de un efecto dual con acción analgésico-cicatrizante.

No todas las UC han respondido con la eficacia anteriormente descrita. Como hemos descrito, sevoflurano presenta una alta eficacia analgésica, sin embargo cuando abordábamos a pacientes con el tratamiento tópico, sevoflurano no disminuía la intensidad sobre la escala EVA lo esperable, y esto se asociaba automáticamente a un empeoramiento del aspecto paulatino de las úlceras, que no reducían su

tamaño. Desde nuestra experiencia con 67 pacientes tratados que presentaban UV, cuando esto ocurría teníamos que detenernos a pensar en otra etiología poco común y diferente a la vascular y realizar una biopsia. En nuestro caso, después de biopsiar estas úlceras de evolución tórpida incluso con sevoflurano tópico, nos encontramos con 1 úlcera tuberculosa y 2 úlceras de Marjorlin. Contamos también con 2 pacientes con UPP a los cuales sevoflurano no les provocó ningún efecto analgésico. Un paciente padecía una insensibilidad congénita al dolor, en la cual se produce una interpretación anormal de los estímulos dolorosos, nuestro paciente sentía muchas molestias en la UPP. El otro de etiología no conocida.

6- Consumo de Opiáceos

El elevado consumo de opiáceos y las muertes por toxicidad asociadas a su uso inapropiado, es actualmente un problema de salud pública que alarma a los profesionales de la salud.⁴¹ Este abuso se produce por un fenómeno de dependencia y, además, estos pacientes necesitan a la larga una mayor dosis de opiáceos debido a un fenómeno de tolerancia.⁴⁰ Si hablamos de tolerancia, que se puede definir como la pérdida de potencia analgésica durante el uso prolongado de opioides, debemos incluir el concepto de hiperalgesia inducida por opioides, que se caracteriza por una percepción intensificada del dolor relacionada con el uso de estos medicamentos en ausencia de progresión de la enfermedad, necesitando así un rápido aumento de dosis, acrecentando así la toxicidad asociada que conlleva su uso. Con todo ello, debemos de resaltar el impacto positivo que sevoflurano tópico ha logrado sobre la reducción considerable del consumo de opioides en nuestros pacientes, observando en nuestros estudios una media de los requerimientos de morfina sulfato de $20 \pm 5,4$ mg/día con el grupo tratado con sevoflurano y de $72 \pm 18,5$ mg/día en el grupo no tratado con sevoflurano, disminuyendo así los eventos adversos asociados a su uso para el control del dolor.^{183,191-196} Quintana Castenedo et al afirman que su paciente redujo el consumo de analgésicos progresivamente desde la primera instilación con sevoflurano, hasta suspender el tratamiento analgésico sistémico el tercer día de tratamiento con sevoflurano.¹⁹⁴ Imbernon et al realizan un estudio relacionado con la disminución del consumo de analgésicos sistémicos, y concluye que desde la segunda aplicación con sevoflurano, la dosis de opiáceos sistémicos disminuyó en todos los pacientes con una dosis media inicial de $34,4 \pm 30$ mg a una dosis 19 ± 14 mg al séptimo día. Un 25% interrumpió el consumo de opioides a la semana de tratamiento con sevoflurano.¹⁸⁷

Por otro lado, ninguno de los pacientes que se ha estado tratando en nuestra Unidad del dolor durante 7 años, ha necesitado con el tiempo una mayor dosis de se-

voflurano para alcanzar un buen manejo del dolor. No observamos pérdida de eficacia en el tiempo, lo que parece indicar la ausencia de un "fenómeno de desafe-renciación", común en otros tratamientos tópicos como la capsaicina.²¹⁴ Al igual que ninguno de ellos ha tenido ningún tipo de dependencia tras su retirada.

Podríamos concluir con que sevoflurano no produce fenómenos ni de tolerancia ni de dependencia, como ya hacen referencia algunos estudios de los anestésicos halogenados,²¹⁵ aún habiendo estado tratados diariamente de forma ambulatoria durante meses, incluso años.¹⁸² En concordancia con nuestros resultados, muchos autores hacen referencia a que no contemplan un efecto de tolerancia con este tratamiento.^{184,188}

7- Exposición Ambiental

Otro aspecto de seguridad, es que sevoflurano puede ser inhalado tanto por el paciente como por el sanitario que lo aplica debido a su volatilidad, de modo que estarían expuestos a sufrir los efectos descritos con la inhalación de gases anestésicos en quirófano, principalmente malestar general, náuseas o cefalea.¹³⁶ Unido a este inconveniente se añade la emisión de gases anestésicos derivados éter hidrofluoro-carbonandos, provocando un gran impacto medioambiental.¹⁴² Para ello llevamos a cabo nuestro estudio de medición ambiental, ayudados por la financiación de Vapogenix Inc.²¹⁶ Cuatro pacientes con UC dolorosas crónicas fueron tratados con sevoflurano tópico (20, 20, 20 y 10 ml) siguiendo un protocolo terapéutico aprobado en nuestra Unidad del Dolor. En diferentes lugares de la sala de tratamiento que contaba con un volumen de 163 m³ y 3.3 cambios de aire por hora, se colocaron ocho dosímetros repartidos entre el paciente, la enfermera y la sala durante 3.4 h en total. Los niveles más altos de sevoflurano se obtuvieron para dos dosímetros que fueron colocados a la enfermera en la zona de respiración (8.28 y 9.12 ppm-TWA [partes por millón-promedio ponderado en el tiempo]), mientras que el nivel más bajo se obtuvo del dosímetro colocado en la pared más distante de los pacientes (0,73 ppm-TWA). Todas las concentraciones de aire medidas fueron inferiores a los límites de exposición establecidos por las agencias de seguridad ocupacional de Finlandia, Suecia y Noruega, que varían de 10 ppm para un TWA de 8 horas a 20 ppm para exposiciones a corto plazo (15 min).^{217,218} A la vista de estos resultados, podemos afirmar que la aplicación de sevoflurano tópico sobre UC parece ser ambientalmente segura para los profesionales de la salud, ya que produce niveles de exposición más bajos que los límites establecidos para los procedimientos anestésicos de rutina. Con todo esto, postulamos la importancia de aplicar sevoflurano en espacios abiertos y bien ventilados o con recambios de aire (de al menos 3 cambios

de aire por hora), tal y como describimos en el manual del paciente desarrollado por nuestro grupo. (ANEXO I)

V LIMITACIONES.

- Un ensayo clínico randomizado, controlado, doble ciego es el mejor diseño posible para demostrar la eficacia y la seguridad de sevoflurano tópico. En nuestro caso, decidimos diseñar estudios prospectivos observacionales para luego describir nuestros resultados debido a la falta de recursos humanos (anestesiastas, farmacéuticos y enfermeros disponibles para el ensayo) y materiales (financiación, elaboración de placebos) necesarios para llevar a cabo un ensayo clínico. No obstante, nuestros trabajos han aportado gran información sobre el tratamiento y han sido una llave importante para abrir la puerta de entrada a muchos hospitales que actualmente ya utilizan sevoflurano tópico.
- Las escalas EVA y escala numérica del dolor han sido los métodos empleados por nuestro equipo para la valoración del dolor en la UC. Éstas son escalas de valoración subjetiva ya que sólo el paciente es capaz de cuantificar su dolor.
- La evaluación de la calidad de vida de los pacientes no se ha medido con encuestas específicas para ello, sino que se han utilizado medidas indirectas como encuestas de satisfacción que han sido valoradas subjetivamente tanto por el clínico como por el propio paciente haciendo referencia al grado de satisfacción, o el número de ingresos a los servicios de urgencias. Quizás podrían requerirse encuestas específicas para los pacientes con UC crónicas.
- No se puede medir con exactitud cuál es la dosis idónea para el tratamiento tópico ya que mediante la irrigación directa se volatiliza una cantidad desconocida de sevoflurano y se absorbe otra cantidad desconocida. La dosis aplicada de sevoflurano tópico de 1 mL/cm² sobre el lecho de la UC fue utilizada a partir de la experiencia previa del Dr. Gerónimo Pardo. En nuestro caso, aplicábamos el tratamiento tópico hasta cubrir con sevoflurano el lecho ulceroso.
- En nuestra consulta del dolor monitorizamos las constantes (Presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno) debido al temido efecto indeseado de la depresión cardiovascular descrito con sevoflurano inhalado. Resulta difícil la monitorización continua de estas constantes con los pacientes domiciliarios. No se consideró conveniente una vigilancia

domiciliaria por la ausencia de eventos adversos sistémicos en nuestra consulta.

VI CONCLUSIONES.

- 1.** Las instilaciones de sevoflurano tópico sobre UC se presenta como una opción efectiva para el manejo del dolor en pacientes con UC, con una acción rápida, intensa y duradera en el tiempo
 - Los resultados analgésicos de sevoflurano tópico en pacientes con UC neoplásicas son alentadores. Se presenta como una nueva alternativa terapéutica efectiva para el manejo del dolor de pacientes paliativos
 - Sevoflurano presenta un perfil de seguridad favorable. El evento adverso más común asociado a las aplicaciones con sevoflurano tópico es el prurito, picor y enrojecimiento de la piel periulcerosa, que se evita con una buena técnica evitando que entre en contacto con piel sana.

- 2.** La estructura química de sevoflurano permanece estable en disolución con DMSO a diferentes concentraciones, en un rango amplio de temperaturas y hasta 45 días en jeringas de polipropileno.
 - En estado puro sevoflurano también posee una estabilidad físico-química prolongada de hasta 365 días en jeringas de polipropileno, conservadas tanto en refrigeración como a temperatura ambiente.

- 3.** El uso de sevoflurano tópico aumenta la satisfacción global del paciente, aumentando la actividad física, descanso nocturno y disminuyendo los ingresos a servicios de urgencias como consecuencia del dolor, aumentando así la calidad de vida de los pacientes tratados.

- 4.** Sevoflurano tópico no controla la infección protagonizada por microorganismos Gram positivos y Gram negativos presentes en lecho ulceroso en nuestros pacientes.
 - Sin embargo, sevoflurano sí mantiene el control de la infección *in vivo* cuando se trataba del hongo *Candida Albicans*.

- 5.** Sevoflurano demuestra mejorar el proceso de cicatrización. Posiblemente debido al efecto analgésico, antimicrobiano y antiinflamatorio asociado a su uso.

- Cuando la herida no cicatriza progresivamente con el tratamiento, posiblemente la úlcera tenga una etiología diferente a la vascular y habría que valorar realizar una biopsia.
- 6.** En pacientes con altas dosis de opiáceos o que presenten eventos adversos asociados a estos fármacos, sevoflurano tópico reduce la dosis total de opioides mayores en pacientes con UC.
- 7.** Las concentraciones de sevoflurano en el aire de nuestra consulta situada en la Unidad del dolor, siguiendo el protocolo asistencial aprobado para la administración tópica de sevoflurano, parecen ser seguras. Las concentraciones de sevoflurano estuvieron en todo momento dentro de los límites de exposición aceptados en múltiples países europeos para procedimientos anestésicos.

VII LÍNEAS DE FUTURO.

Finalmente, se presentan nuevas líneas de investigación para la aplicación tópica de sevoflurano, realizando fórmulas magistrales tanto para disminuir su toxicidad como para aumentar su eficacia en otras patologías:

- ❖ Aunque se pueda especular que sevoflurano estabiliza la membrana de las terminaciones nerviosas libres a través de la inhibición de los canales de sodio,¹⁶⁹ considerando su rápida acción y que se muestra útil en el tratamiento del dolor neuropático. Los autores somos conscientes de que toda hipótesis sobre este tema es una mera especulación y que el mecanismo de acción analgésico/anestésico periférico es actualmente un campo atractivo para futuras investigaciones.
- ❖ En futuros trabajos, Dermatólogos y Anatomopatólogos deberían de aunar conocimientos y plantear investigaciones encaminadas a estudiar los posibles cambios macro/microestructurales de sevoflurano tópico cuando se instila sobre la matriz dérmica de las úlceras. Así como también la medición de marcadores de inflamación (neutrófilos, macrófagos, metaloproteinasas) y factores de crecimiento para analizar el posible impacto que tendría sevoflurano en la fase inflamatoria, la cual está anormalmente prolongada en las heridas.²¹⁹
- ❖ Se han descrito nuevas formulaciones magistrales de sevoflurano empleadas en pacientes, encapsulándolo en una micela y dándole una consistencia de tipo gel. Este nuevo documento que se adjunta a continuación describe el empleo tópico de sevoflurano formulado como una microemulsión, y aplicado sobre la piel sana de un corredor maratoniano con un dolor moderado de difícil manejo debido a una inflamación de la fascia de la planta del pie (fascitis plantar). Autores ya describieron un leve efecto analgésico frente a estímulos dolorosos cuando irrigaron anestésicos halogenados sobre la piel íntegra.^{78,79} Este efecto analgésico habría sido más intenso si no hubiera existido la barrera de la piel, como ya se ha demostrado.⁹⁴ El hecho de alcanzar un efecto analgésico intenso y duradero con esta nueva fórmula, podría ser debido a que sevoflurano se encuentra encapsulado dentro de una microemulsión, permaneciendo más tiempo sobre la piel ayudando a su difusión, y evitando una mayor volatilidad estando más tiempo en el lugar de acción. Se ha descrito el efecto de prurito, eritema y enrojecimiento cuando el anestésico entraba en contacto con la piel sana,¹⁸² la ausencia de este problema cuando se aplicó la microemulsión de sevoflurano podría ser debida, por un lado a

que el anestésico se encuentra diluido a una concentración de 0,5%, y por otro lado porque se encuentra protegido por una micela que evita el contacto directo con la piel sana.

Esta es la primera experiencia clínica publicada de la aplicación de una fórmula magistral de sevoflurano en otras patologías diferentes a las UC sobre piel íntegra y sana, y podría llegar a abrir nuevas e interesantes líneas de investigación futuras en cuanto a la aplicación tópica de sevoflurano sobre piel sana con fines analgésicos para diferentes tipos de dolencias.

Como consecuencia de esta innovación, nuestro grupo recibió dos premios de ámbito nacional. Uno de ellos nos dio la oportunidad de difundirlo en el prestigioso congreso internacional "Exponential Medicine" organizado por la Facultad de Medicina de la Singularity University, en San Diego (California, EEUU).



Topical sevoflurane: analgesic management in a marathon runner with plantar fasciitis

F. Dámaso Fernández-Ginés¹ · Manuel Cortiñas-Sáenz¹ · Ana Navajas-Gómez de Aranda¹ · Francisco Sierra-García¹

Received: 18 September 2017 / Accepted: 24 January 2018
© Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature 2018

Abstract

We present a case of a Caucasian adult marathon runner with a 3-month history of severe unilateral pain in the left heel. Magnetic resonance imaging showed an enthesitis of the plantar fascia. His baseline VAS score was 1/10, but this increased to 7/10 post-exercise, and not alleviated by non-invasive treatments. Initially, patient-directed treatments consisting of rest, ice massage, oral analgesics, diclofenac gel, and stretching techniques for several weeks. His primary goal was to return to running marathons without symptoms. A sevoflurane 0.5% gel preparation was topically applied in the affected area at doses of 0.25–0.5 mL/cm², resulting in a pain-free region shortly after the application (VAS score 0/10), thus enabling normal physical activity for up to 60 min, without further damage to the plantar fascia. The novel use of topical sevoflurane gel in the management of PF pain is reported and discussed herein.

Keywords Plantar fasciitis · Heel pain · Painful heel syndrome · Topical drug · Sevoflurane

Introduction

Plantar heel pain is the most common foot problem in adulthood. It can be caused by different pathologies of which the most common is plantar fasciitis (PF), a type of enthesopathy [1]. It is estimated that more than one million patients seek treatment annually for this condition worldwide [2]. Plantar fasciitis affects both sedentary and athletic populations. Obesity, excessive foot pronation, excessive physical activity (running), and prolonged standing have all been identified as risk factors for developing PF [2]. PF is thought to be caused by biomechanical overuse that creates micro-tears at the calcaneal entheses [3]. Patients are likely to experience more ankle stiffness in the morning, which is shared in common between plantar fasciitis and achilles tendonitis [4]. Some experts have deemed this condition implying that its etiology is weighted toward chronic degenerative process versus acute inflammation [5].

To date, the optimal treatment for PF is still unclear, with no strong evidence favouring any of the available alternatives upon which to base clinical practice. Treatment

options for PF can be divided into conservative and surgical measures, being the former (including calf stretching, foot taping, manual therapy, foot orthosis, oral and injectable anti-inflammatories, and night splints) the most common approach [6]. Contrarily, topical non-steroidal anti-inflammatories or analgesic agents such as diclofenac and lidocaine are not generally the preferred option in the treatment of chronic PF pain [7]. Nonetheless, a number of different potential therapies are currently being evaluated as effective treatment options. While the efficacy and doses of these drugs in systemic dosage forms have been widely established, little is known about the permeation and efficacy of these compounds from topical gels [8].

Sevoflurane is a general anaesthetic inhalation halogenated ethers group indicated in the induction and maintenance of general anaesthesia during hospital or ambulatory surgery. Clinical experience with topical use of liquid sevoflurane has shown also an analgesic/anaesthetic effect which allows patients to better tolerate debridement in infected wounds [9], and helps in controlling refractory pain caused by venous ulcers [10–12], even when infected [13, 14].

The first clinical experience to date on the off-label use of topical sevoflurane gel in the management of PF pain is reported and discussed herein.

✉ F. Dámaso Fernández-Ginés
fdamaso.fernandez@gmail.com

¹ Complejo Hospitalario Torrecardenas, Almería, Spain

Case report

A 41-year-old Caucasian male patient presented to the pain clinic with severe unilateral pain at the heel of 3 months of history. The patient did not report paraesthesias or nocturnal pain. Upon visual examination there is no swelling or redness around the heel. On physical examination, the medial slip of the plantar fascia is very sore. We applied firm pressure to the base of the heel in the area where the plantar fascia attaches. This caused extreme pain in the patient's foot and he retracted his leg instantly. Firm pressure was also applied to the plantar fascia distal to the heel through the arch of the foot, this also caused pain in the patient's foot. The patient present excessive pronation and tight achilles tendon, may be due to running for long periods of time, especially on hard surfaces. He is a neurosurgeon physician and marathon runner (7 km average daily). His pain was aggravated by running more than 4 km a day, and alleviated by conservative treatments. Initially, patient-directed treatments consisting of rest, activity modification, ice massage, oral analgesics, diclofenac gel and stretching techniques for several weeks. The subject's baseline VAS score at rest was an average of 1/10, increasing progressively to a VAS of 7/10 after practising moderate physical activity (running 4 km or more). The patient was able to walk on his affected foot in an equine position to avoid placing pressure on the painful heel. On examination, palpation of the medial plantar calcaneal region elicited a sharp, stabbing pain. Magnetic resonance imaging (MRI) showed an enthesitis of the plantar fascia (Fig. 1).

Physician-prescribed first-line options included physical therapy modalities, foot orthotics, night splinting, and corticosteroid injections, achieving a self-reported reduction of pain around 50%, although running longer distances remained limited. His primary goal was to return to running marathons without symptoms.

An emulsion of sevoflurane 0.5% was prepared as an emulsion of bi-distilled water (Grifols laboratories SA, Parets del Vallés, Barcelona, Spain), 3% sodium alginate (Acofarma Distribution SA, Terrassa, Barcelona, Spain), and 0.5% Kolliphor® P188 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) at room temperature until mixture was homogeneous (approximately 30 min). Subsequently, pure sevoflurane (Sevorane®, Abbvie, Campoverde di Aprilia, Italy) was slowly poured into the above emulsion to a final concentration of 0.5%, obtaining a whitish-looking mixture. The preparation was stored in opaque glass bottles and kept refrigerated.

Written informed patient consent and approval from the ethical committee were obtained and documented in the clinical notes. Topical application of sevoflurane 0.5% gel in the painful area at a dose of 0.25–0.5 mL/cm² resulted



Fig. 1 Magnetic Resonance Imaging with suppression in patient fasciitis before treatment with sevoflurane 0.5%

in pain relief 5 minutes after its application (VAS score 0/10), enabling intense physical activity for up to 60 min, without further damage of the plantar fascia. Sevoflurane was self-administered once daily as required, allowing a successful return to pain-free long-distance running for the duration of the administrations (4 weeks) and until the closure of the observations.

Discussion

Although the role of topical analgesia in the management of pain related to plantar fasciitis is unclear, this report shows a successful case of topical management with a novel formulation of sevoflurane gel. By the fact of avoiding invasive techniques and the adverse effects of systemic treatments, topical treatments must contribute to relief of pain in patients with PF and improvement in their activities of daily living. Some studies show that up to 90% of patients will improve with non-invasive techniques [2]. Since the process can be long-standing and disabling, simple measures that have a low probability of side effects should be tried first. If at least 6 months of non-invasive treatment is ineffective, endoscopic plantar fasciotomy with extracorporeal shockwave therapy is recommended [15, 16]. These modalities may be associated with serious side effects, therefore, alternative or adjunctive therapeutic options are demanded.

The sevoflurane gel 0.5% proved effective over the 1-month treatment period in our patient: pain intensity substantially decreased in time until total disappearance during



Fig. 2 Magnetic Resonance Imaging with suppression in patient fasciitis after treatment with sevoflurane 0.5% after 8 months of follow up

this period. The follow-up was during 8 months, no pain found. A MRI control was performed showing that enthesitis of the plantar fascia has been reduced until the total disappearance (Fig. 2). Our findings are well in agreement with other reports investigating the treatment of skin ulcer-related pain with topical sevoflurane, showing a rapid and intense analgesic effect that lasts for hours [9–14]. Our results are also consistent with those found by Fassoulaki et al., which found a mild local analgesic effect of isoflurane solution applied on the forearm of healthy volunteers, what suggests that isoflurane may have an analgesic effect in the peripheral tissues [17].

Despite the theoretical tolerability benefits associated with avoiding systemic circulation, topically applied analgesics are associated with site reactions in patients, such as dryness, erythema, burning, and discoloration [18]. In our case, pruritus and mild reddening (most common side effects associated in previous reports with topical sevoflurane application) were observed for the duration of the treatment.

The exact aetiology of PF is unclear, but it seems to be multifactorial. The most frequent mechanism of injury is an inflammatory response that is caused by repetitive micro-trauma. The risk factors for PF in our case included age, excessive running, long periods of standing, and *pes cavus*. The mechanism whereby topical sevoflurane develops its analgesic effect has not been fully elucidated, but it might be related with a direct vasodilating action, an effect that has been confirmed in vitro studies performed on human veins and arteries [19]. Thus, in turn, would cause an increased

blood flow, with a higher availability of nutrients, which might contribute to the healing process.

The administration of injections of local anaesthetics, steroids, autologous whole blood, high-molecular-weight hyaluronic acid and botulin toxin A injection are an effective treatment with no serious adverse drug reactions and is a conservative treatment option for plantar fasciopathy [1, 20–22]. Possible risks associated with corticosteroid injection include fat pad atrophy and plantar fascia rupture. Pulsed radiofrequency to the medial calcaneal nerve is an alternative to repetitive corticosteroid injections or open surgical intervention for the treatment of recalcitrant plantar heel pain [23]. In our case, they were not performed because of the patient's refusal to infiltrative therapies after a very painful and ineffective infiltration with triamcinolone.

This is the first reported clinical case in the medical literature with sevoflurane gel and the results in our patient were encouraging. This initial evidence has important clinical implications, indicating that sevoflurane gel may be an effective therapy for heel pain management, although further long-term research is necessary to confirm and expand such findings.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors have declared no conflict of interest.

Ethical standards All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent All of the subjects provided written consent to participate in the study, after the study procedure and methods were explained to them.

Additional information The results of the study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation, and were included in work submitted by Mr. F. Dámaso Fernández-Ginés as part of requirements of the doctorate program in pharmacy at the University of Granada, Granada, Spain.

References

1. Kumai T, Samoto N, Hasegawa A et al (2017) Short-term efficacy and safety of hyaluronic acid injection for plantar fasciopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4467-0>
2. Goff JD, Crawford R (2011) Diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Am Fam Physician* 84(6):676–682
3. Thomas JL, Christensen JC, Kravitz SR, American College of Foot and Ankle Surgeons Heel Pain Committee et al (2010) The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline-revision 2010. *J Foot Ankle Surg* 49(3 suppl):S1–S19
4. Muneqato D, Gridavilla G, Guerrasio S et al (2017) Mini open versus open repair techniques in Achilles tendon rupture:

- clinical and isokinetic evaluation. *Muscles Ligaments Tendons J* 7(3):554–561. <https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.3.554>
5. Karabay N, Toros T, Hurel C (2007) Ultrasonographic evaluation in plantar fasciitis. *J Foot Ankle Surg* 46(6):442–446
 6. McPoil TG, Martin RL, Cornwall MW, Wukich DK, Irrgang JJ, Godges JJ (2008) Heel pain—plantar fasciitis: clinical practice guidelines linked to the international classification of function, disability, and health from the orthopaedic section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther* 38(4):A1–A18
 7. Sawynok J (2014) Topical analgesics for neuropathic pain: pre-clinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain* 18:465–481
 8. Asbill S, Sweitzer SM, Signers Romero-Sandoval A (2014) Compounded pain formulations: what is the evidence? *Int J Pharm Compd* 18:278–286
 9. Martínez-Monsalve A, GerónimoPardo M (2011) Analgesic effect of topical sevoflurane on ischaemic wound in a patient with ischaemic cardiopathy and respiratory failure secondary to morphine. *H&C* 6:46–49
 10. MartínezMonsalve A, GerónimoPardo M (2013) The Analgesic effect of topical sevoflurane on painful varicose ulcers in ambulatory patients. *H&C* 1:16–19
 11. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales-Molina J (2017) Topical sevoflurane: a new palliative therapeutic option for skin ulcers. *MEDIPAL* 24:104–108. <https://doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.003>
 12. Fernández-Ginés D, Cortiñas-Sáenz, Mateo-Carrasco et al (2017) Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers: a pilot study. *Am J Health Syst Pharm* 74(9):e176–e182. <https://doi.org/10.2146/ajhp151008>
 13. Imbernón-Moya A, Blázquez C, Puebla A et al (2016) Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 13(5):1060–1062. <https://doi.org/10.1111/iwj.12474>
 14. GerónimoPardo M, MartínezMonsalve A, Martínez Serrano M (2011) Analgesic effect of topical sevoflurane on venous leg ulcer with intractable pain. *Phlebologie* 40:95–97
 15. Othman AM, Ragab EM (2010) Endoscopic plantar fasciotomy versus extracorporeal shock wave therapy for treatment of chronic plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg* 130(11):1343–1347
 16. Weil LS, Roukis TS, Weil LS, Borrelli AH (2002) Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic plantar fasciitis: indications, protocol, intermediate results, and a comparison of results to fasciotomy. *J Foot Ankle Surg* 41(3):166–172
 17. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Karabinis G, Derveniotis C (1998) Skin application of isoflurane attenuates the responses to a mechanical and a electrical stimulation. *Can J Anaesth* 45:1151–1155
 18. Barkin RL (2013) The pharmacology of topical analgesics. *Postgrad Med* 125:7–18
 19. Thorlacius K, Bodelsson M (2004) Sevoflurane promotes endothelium-dependent smooth muscle relaxation in isolated human omental arteries and veins. *Anesth Analg* 99:423–428
 20. Placzek R, Deuretzbacher G, Buttgerit F, Meiss AL (2005) Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A: an open case series with a 1 year follow up. *Ann Rheum Dis* 64(11):1659–1661
 21. Ahmad J, Ahmad SH, Jones K (2017) Treatment of plantar fasciitis with botulinum toxin. *Foot Ankle Int* 38(1):1–7
 22. Kalaci A, Cakici H, Hapa O, Yanat AN, Dogramaci Y, Sevinc TT (2009) Treatment of plantar fasciitis using four different local injection modalities: a randomized prospective clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc* 99(2):108–113
 23. Liden B, Simmons M, Landsman AS (2009) A retrospective analysis of 22 patients treated with percutaneous radiofrequency nerve ablation for prolonged moderate to severe heel pain associated with plantar fasciitis. *J Foot Ankle Surg* 48:642–647

- ❖ Con la intención de atenuar en gran medida la exposición de sevoflurano ambiental, y con ello los efectos tóxicos globales que ocurren cuando se aplica tópico en su forma líquida sobre UC. Durante nuestros años de experiencia aplicándolo, vimos algunas limitaciones para algunos pacientes, el efecto analgésico no era suficientemente duradero en el tiempo para aliviar el dolor por lo menos hasta la próxima cura, a las 24 o 48 horas. Desconocíamos por completo la concentración de sevoflurano en el ambiente de nuestra consulta, ya que veíamos a unos 10 pacientes de manera continuada durante un periodo de 5 horas y desconocíamos si nos movíamos dentro de las concentraciones de seguridad permitidas. A esto se sumaba el evento adverso del prurito y eritema sobre la piel sana.

Con todo esto, ideamos un sistema en el que nosotros decidíamos la cantidad de fármaco que se iba a liberar sobre el lecho ulceroso en el tiempo, que además estuviera encapsulado, protegido para que no se volatizara sevoflurano al ambiente y así evitar el evento adverso común. Y así patentamos un sistema de liberación sostenida, que consiste en unas microesferas que contienen en su interior anestésicos halogenados derivados del éter.²²⁰

Pues bien, todavía quedan muchas investigaciones por abrir con el objetivo de estudiar cómo se comportan las microesferas en una UC, tales como:

- 📌 Determinación de condiciones de formulación reproducible de micropartículas de Alginato cálcico.

- 📌 Caracterización Físico-Química de la microcápsula:

- La forma de la microcápsula
- El tamaño de la microcápsula
- Las propiedades Superficiales
- Las propiedades termodinámicas superficiales
- Las propiedades eléctricas superficiales

- 📌 Estudios de estabilidad Físico-Química con el objetivo de observar la degradación en el tiempo de nuestro fármaco, Sevoflurano. Para ello se realizarán las siguientes técnicas analíticas:

- Espectroscopia de transmisión de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR)
- EspectrofotometríaUv-visible (UV-VIS)
- Cromatografía líquida de alta eficacia o High Performance Liquid Chromatography (HPLC)
- Resonancia magnética nuclear (RMN)

- 🚧 Vehiculización de Sevoflurano en las microcápsulas.
- 🚧 Caracterización y cuantificación de Sevoflurano en el interior de la microcápsula.
- 🚧 Carga de Sevoflurano en el interior de la microcápsula.
- 🚧 Análisis de los principales factores implicados, como son: La concentración de fármaco, la concentración de tensioactivo idóneo, etc...
- 🚧 Caracterización "*in vitro*" de la velocidad de liberación de Sevoflurano en el tiempo, analizando los principales factores implicados como son la temperatura, el pH, etc...
- 🚧 Realización de ensayos de permeación y cesión tanto sobre piel sana como sobre tejido ulcerado.
- 🚧 Adaptación y diseño de la forma farmacéutica con el objetivo de aplicarlo en condiciones idóneas al paciente.
- 🚧 Elaboración de estudios de preformulación para analizar el pH idóneo de la fórmula, concentración idónea de sevoflurano en la microcápsula para llegar a conservar una estabilidad idónea.

"Los autores nos recuerdan que la medicina es una ciencia y, como tal, sus conocimientos no son estáticos, sino que evolucionan y se autocorrijen siguiendo el método científico."

Dr. Gerónimo Pardo.

VIII BIBLIOGRAFÍA.

- ¹José C Moreno-Giménez, Manuel Galán-Gutiérrez, Rafael Jiménez-Puya. Tratamiento de las úlceras crónicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96(3):133-46.
- ²Adrienne E. Dubin, Ardem Patapoutian. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010; 120(11): 3760–72.
- ³Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care.* 2003;16(6): 305-16.
- ⁴US Department of Health and Human Services. Treatment of pressure ulcers. Clinical Practice Guideline, Number 15. AHCPR Publication No. 95-0652. Rockville: Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1994.
- ⁵Defloor T, Schoonhoven L, Vanderwee K, Weststrate, Mynny JD. Reliability of the European Pressure Ulcer Advisory Panel classification system. *J Adv Nurs.* 2006; 54(2): 189-98.
- ⁶Abejón-Arroyo A. Simposio: Úlceras de Etiología Vascular. Tratamiento local de las úlceras vasculares *Angiología* 2003; 55 (3): 272-79.
- ⁷Conferencia Nacional de Consenso sobre úlceras de la extremidad inferior CONUEI (2009). Documento de consenso. Madrid-Barcelona: Edika Med, S.L.
- ⁸Van Hecke A., Grypdonck M., Beele H., de Bacquer D. & Defloor T. How evidence-based is venous leg ulcer care? A survey in community settings. *J Adv Nurs.* 2009. 65(2), 337–347.
- ⁹Carreño Ávila P. Recomendaciones sobre el tratamiento de las úlceras de etiología venosa, Memorias primer congreso latinoamericano sobre úlceras y heridas, VII Simposio nacional sobre úlceras por presión y heridas crónicas: heridas y globalización GNEAUPP. 2008. 12-14.
- ¹⁰Briggs M. & Flemming K. Living with leg ulceration: a synthesis of qualitative research. *J Adv Nurs.* 2007. 59(4), 319-328.

- ¹¹Herber O.R., Schnepf W. & Rieger M.A. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health Quality of Life Outcomes*. 2007. 25;5:44.
- ¹²Persoon A., Heinen M.M., Van Der Vleuten C.J.M., De Rooij M.J., Van De Kerkhof P.C.M. & Van Achterberg T. (2004) Leg Ulcers: A Review of their impact on daily life. *J Clin Nurs*. (13), 341–354.
- ¹³Augustin M, Brocatti LK, Rustenbach SJ, Schäfer I, Herberger K. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. *International Wound Journal* 2012
- ¹⁴Micheletti G. Ulcers of the lower extremities En: Gogia, PP *Clinical Wound Management*. Edition: Illustrated Pub Inc, USA, Publicado por: SLACK Inc, 1995 p.99-114.
- ¹⁵Georgios Spentzouris, Nicos Labropoulos. The Evaluation of Lower-Extremity Ulcers. *Semin Intervent Radiol*. 2009; 26(4): 286–295.
- ¹⁶ <https://www.aeev.net/>
- ¹⁷Tratamiento de las úlceras vasculares: Úlceras vasculares (Editorial) Disponible en: <http://www.ulceras.net/monograficos/ulcVasculares08.htm>
- ¹⁸Ramos L, Pérez L, Díaz A, Mahía M. Eventos celulares en el desarrollo de la insuficiencia venosa crónica. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. 2001 *Rev Cubana Angiol y CirVasc* 2001;2(2):142-48.
- ¹⁹Rodríguez-Piñero, M. Epidemiología, repercusión, sociosanitaria y etiopatogenia de las úlceras vasculares. Simposio sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Úlceras de Etiología Vascular. 2003. *Angiología* 2003; 55 (3): 260-267.
- ²⁰Stanley A, Fernandez N, Lounsbury K, Corrow K, Osler T, Healey C, et al. Pressure- Induced Cellular Senescence: A Mechanism Linking Venous Hypertension to Venous Ulcers. *J Surg Res*. 2005 Mar;124(1):112-7
- ²¹JAMA. American Academy of Family Physicians, National Institutes of Health y National Pressure Ulcer Advisory Panel. The Journal of the American Medical Association. 2003 Ene; 289(2).
- ²²Langer g, Schloemer g, Knerr A, Kuss O, Behrens J. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *EWMA Journal*. 2003. 2(3): 25

- ²³Ayello EA. Preventing pressure ulcers and skin tears. In: Mezey M, Fulmer T, Abraham I, Zwicker DA, editor(s). Geriatric nursing protocols for best practice. 2nd ed. New York (NY): Springer Publishing Company, Inc.; 2003. p. 165-84.
- ²⁴González de la Torre H, Perdomo Pérez E, Quintana Lorenzo ML, et al. Estratificación de riesgo en pie diabético. GEROKOMOS. 2010; 21(4): 172-182.
- ²⁵McEwen L. N., Ylitalo K. R., Herman W. H., Wrobel J. S. Prevalence and risk factors for diabetes-related foot complications in Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Journal of Diabetes and its Complications. 2013; 27(6): 588-592.
- ²⁶Dubsky M., Jirkovska A., Bem R., et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *International Wound Journal*. 2013; 10(5): 555-561.
- ²⁷Warren Clayton, Jr, Tom A. Elasy. A Review of the Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients. *Clinical Diabetes* 2009; 27(2): 52-58
- ²⁸Pimentel Gomes, I., Caldas Camargo, T. Feridastumorais e cuidado de enfermagem: buscando evidências para o controle de sintomas. *R Enferm UERJ*. 2004; 12(2): 211-16.
- ²⁹Voisard JJ, Lazareth I, Baviera E, Priollet P. Leg ulcers and cancer. 6 case reports. *J Mal Vasc*. 2001; 26(2): 85-91.
- ³⁰Erfurt-Berge C, Bauerschmitz J. Malignant tumours arising in chronic leg ulcers: three cases and a review of the literature. *J Wound Care*. 2011; 20(8): 396-400.
- ³¹Grocott, P. The Palliative Management of fungating malignat. In an evening hosted by SAWMA and ASTN at the Queen Elizabeth Hospital. London: 2003. p. 1-12.
- ³²Mortimer, P.S. Skin problems in palliative care: medical aspect. *Oxford Textbook of Palliative Medicine: Oxford University Press*, 1998, p. 617-27.
- ³³Philips DJ, Dover DS. Legs Ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 965-87.
- ³⁴Marinel-lo J. Úlceras de la extremidad inferior. Barcelona. Editorial Glosa; 2005

³⁵ Oscar W. Tincopa Wong, Leonardo Sánchez Saldaña. Tuberculosis Cutánea. *Dermatología Peruana*. Vol 13, Nº 3, 2003.

³⁶Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, *et al*. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 1-28.

³⁷Brölmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte AK, van der Horst CMAM, Vermeulen H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 1172-83.

³⁸World Health Organization (WHO). Normative guidelines on pain management: Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO. Geneva: WHO

³⁹ Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(2): 121-32.

⁴⁰ Barash, Paul G. *Clinical anaesthesia*, 9th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer. 2017. ISBN:9781496337009

⁴¹ Assistant Secretary for Public Affairs (ASPA). U.S. Department of Health & Human. April 19, 2017. Visitado 29/07/2018: <https://www.hhs.gov/about/news/2017/10/26/hhs-acting-secretary-declares-public-health-emergency-address-national-opioid-crisis.html>

⁴² Hansson C, Holm J, Lillieborg S, Syrén A. Repeated treatment with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) as a topical anaesthetic for the cleansing of venous leg ulcers. A controlled study. *Acta Derm Venereol*. 1993; 73(3): 231-3.

⁴³Purcell A, Buckley T, Fethney J, King J, Moyle W, Marshall AP. The Effectiveness of EMLA as a Primary Dressing on Painful Chronic Leg Ulcers: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Adv Skin Wound Care*. 2017 Aug;30(8):354-363

⁴⁴Purcell A, Buckley T, Fethney J, King J, Moyle W, Marshall AP. The Effectiveness of EMLA as a Primary Dressing on Painful Chronic Leg Ulcers: Effects on Wound Healing and Health-Related Quality of Life. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017 Sep; 16(3): 163-172.

- ⁴⁵Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 14; 11: CD001177.
- ⁴⁶ Vernassiere C, Cornet C, Trechot P, Alla F, Truchetet F, Cuny JF, et al. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. *J Wound Care* 2005; 14: 289–93
- ⁴⁷ Jansen MM, van der Horst JC, van der Valk PG, Kuks PF, Zylicz Z, van Sorge AA. Pain-relieving properties of topically applied morphine on arterial leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care* 2009; 18:306–11
- ⁴⁸ Salumeh Bastami, Thomas Frödin, Johan Ahlner, Srinivas Uppugunduri. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study. *Int Wound J.* 2012; 9(4): 419-27
- ⁴⁹ Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MD. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 555–8.
- ⁵⁰ Zeppetella G, Ribeiro MD. Morphine in intrasite gel applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 118–9.
- ⁵¹ Walker, R. M., Gillespie, B. M., Thalib, L., Higgins, N. S., & Whitty, J. A. Foam dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017 Issue 10. Art. No.: CD011332.
- ⁵²Sawynok J. Topical and peripheral ketamine as an analgesic. *Anaesthes Analg.* 2014; 119 (1): 170–8.
- ⁵³Miller KE, Hoffman EM, Sutharshan M, Schechter R. Glutamate pharmacology and metabolism in peripheral primary afferents: physiological and pathophysiological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2011; 130(3): 283–309.
- ⁵⁴Kira A. Skavinski. Opioid-Sparing Effects of Topical Ketamine in Treating Severe Pain from Decubitus Ulcers. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2019; 32(2-3): 170-174.
- ⁵⁵ Duncum BM. Ether anaesthesia 1842-1900. *Postgrad Med J* 1946; 22 (252): 280-90.

- ⁵⁶Buxton DW. Crawford Williamson Long (1815-1879): the pioneer of anaesthesia and the first to suggest and employ ether inhalation during surgical operations. *Proc R Soc Med* 1912; (Sect Anaesth): 19-45.
- ⁵⁷Black J. On the physiological action of inhaled ether. *Prov Med Surg* 1847; 549-51
- ⁵⁸No author. Deaths under ether during 1897. *BMJ* 1898; 1(1951): 1358
- ⁵⁹Dawson C. Deaths from ether. *Br Med J* 1878; 1(896):289-93.
- ⁶⁰Cole WHJ. Some ether anecdotes. *Anaesth Intensive Care* 1981; 9:174-174.
- ⁶¹Hart E. An address of ether-drinking; its prevalence and results. *Br Med J* 1890; 18;2(1555):885-90.
- ⁶²Starkov PM, Litvinenko MD. On the continuous determination of the concentration of inhaled ether in clinical practice. *Khirurgiia (Mosk)*. 1966; 42(8): 88-92.
- ⁶³Antonello Penna S., Rodrigo Gutiérrez R. Neuroscience And Anaesthesia. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2017; 28: 650-60
- ⁶⁴Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al, "Practice Parameters for Intravenous Analgesia and Sedation for Adult Patients in the Intensive Care Unit: An Executive Summary. Society of Critical Care Medicine, *Crit Care Med*, 1995, 23(9):1596-600.
- ⁶⁵Weiss M, Tikhonov D, Buldakova S. Effect of flumazenil on GABAA receptors in isolated rat hippocampal neurons. *Neurochem Res* 2002; 27: 1605.
- ⁶⁶Elgood C. Rectal injection of ether in whooping-cough. *Br Med J* 1925;1(3360):963-4.
- ⁶⁷Curelaru I, Stanciu S, Nicolau V, Fuhrer H, Iliescu M. A case of recovery from coma produced by the ingestion of 250 ml of halothane. *Br J Anaesth*. 1968;40:283-288
- ⁶⁸Spencer JA, Green NM. Suicide by ingestion of halothane. *JAMA*. 1968; 205:702-703
- ⁶⁹Spencer JD, Raasch FO, Trefny FA. Halothane abuse in hospital personnel. *JAMA*. 1976; 235:1034-1035

- ⁷⁰Block S, Rosenblatt R. A halothane-abuse fatality. *Anesthesiology*. 1980;52:524
- ⁷¹Madea B, Musshoff F. Homicidal poisoning with halothane. *Int J Legal Med*. 1999;113:47-49
- ⁷²Kuhlman JJ, Magluilo J, Levine B, Smith ML. Two deaths involving isoflurane abuse. *J Forensic Sci*. 1993; 38:968-971
- ⁷³Pavlic M, Haidekker A, Grubwieser P, Rabl W. Fatal accident caused by isoflurane abuse. *Can Anaesth Soc J*. 1984;31(1):76-9.
- ⁷⁴Yaksh, Tony L. Spinal drug delivery. Elsevier Health Sciences. 1999; p. 15. ISBN 0-444-82901-6.
- ⁷⁵Eger Ei, 2nd, Johnson Ea, Larson Cp, Jr, Severinghaus Jw. The uptake and distribution of intravenous ether. *Anaesthesiology*. 1962; 23:647-650.
- ⁷⁶Natalini CC, Da Silva Serpa PB, Cavalcanti RL, Polydoro AS, Griffith JE, Santos LC, et al. General anaesthesia with an injectable 8% v/v sevoflurane lipid emulsion administered intravenously to dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2016 May; 43(3):271-80.
- ⁷⁷Natalini CC, Krahn CL, Serpa PBS, Griffith JE, de Almeida RM. Intravenous 15% isoflurane lipid nanoemulsion for general anaesthesia in dogs. *Send to Vet Anaesth Analg*. 2017 Mar; 44(2): 219-227.
- ⁷⁸Fassoulaki A, Sarantopoulus C, Karabinis G, Derveniotis C. Skin application of isoflurane attenuates the responses to a mechanical and a electrical stimulation. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1151-55.
- ⁷⁹Fassoulaki A, Skouteri I, Sifaka I, et al. Local application of volatile anaesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anaesth* 2005; 52(9): 951-7.
- ⁸⁰Jinks SL, Antognini JF, Dutton RC, Carstens E, Eger II Isoflurane depresses windup of C fiber-evoked limb withdrawal with variable effects on nociceptive lumbar spinal neurons in rats. *Anaesth Analg*.2004; 99: 1413-9
- ⁸¹García Fernández J, Parodi E, García P, Matute E, Gómez de Segura IA, Cediél R, et al. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration *in vivo*: a study in dogs. *Br J Anaesth* 2005; 95: 530-4.

- ⁸²Asculai SS, Weis MT, Rancourt MW, Kupferberg AB. Inactivation of Herpes Simplex viruses by nonionic surfactants. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13(4): 686-690.
- ⁸³Gwatkin R, Dzenis L. Brucellosis I. Vaccination of Guinea pigs with ether-killed and heated-killed suspensions of *Brucella abortus* in saline and saline-oil emulsions. *Can J Comp Med* 1952; 16(2): 78-81.
- ⁸⁴Andrewes CH, Horstmann DM. The susceptibility of viruses to ethyl ether. *J Gen Microbiol* 1949; 3: 290-296.
- ⁸⁵Corey L, Reeves WC, Chiang WT, Vontver LA, Remington M, Winter C, Holmes KK. Ineffectiveness of topical ether for the treatment of genital herpes simplex virus infection. *N Eng J Med* 1978; 299(5): 237-239.
- ⁸⁶Farrell RG, Nesland RS. Topical ethyl ether therapy of herpes simplex lesions. *JA-CEP* 1977; 6(8): 372-373.
- ⁸⁷Guinan ME, MacCalman J, Kern ER, Overall JC, Spruance SL. Topical ether and herpes simplex labialis. *JAMA* 1980; 243(10): 1059-1061.
- ⁸⁸Franza R, Leo L, Minerva T, Sanapo F. Myiasis of the tracheostomy wound: case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006; 26(4): 222-224
- ⁸⁹Martinez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y cicatrización.* 2011; 6: 46-9
- ⁹⁰Martínez M, Gerónimo M, Crespo MD. Actividad bactericida del sevoflurano frente a *Stafilococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2009; 27: 120-1
- ⁹¹Barodka VM, Acheampong E, Powell G, Lobach L, Logan DA, Parveen Z, et al. Antimicrobial effects of liquid anaesthetic isoflurane on *Candida albicans*. *J Transl Med* 2006; 4: 46.
- ⁹²Giorgi A -Parodi F -Piacenza G -Mantellini E et al. Attività antibatterica ed antifungina dell'isoflurano e dei comuni vapori anestetici. *Minerva Med;* 1986; 77(42-43): 2007-10

- ⁹³A. Distaso and T. R. Bowen. Auto-disinfection of wounds by the use of ether solution. *Br med j.* 1917; 1(2930): 259–261.
- ⁹⁴Gerónimo M, Martínez A, Martínez M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie.*2011; 40: 95-7.
- ⁹⁵Nugent GR, Chou SM: Treatment of labial herpes. *JAMA* 1973 .224: 132.
- ⁹⁶Pasricha JS, Nayyar KC, Pasricha A: A new method for treatment of herpes simplex. *Arch Dermatol.* 1973. 107: 775.
- ⁹⁷Albert B. Sabin. Misery of Recurrent Herpes: What to Do? *N Engl J Med* 1975; 293: 986-988
- ⁹⁸Chu CC, Wu SZ, Su WL, Shieh JP, Kao CH, Ho ST, et al. Subcutaneous injection of inhaled anaesthetics produces cutaneous analgesia. *Can J Anaesthes* 2008; 55: 290–294.
- ⁹⁹Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Summary of product characteristics: Pentrox 3 mL inhalation vapour, liquid. 2015.
- ¹⁰⁰McLennan JV. Is methoxyflurane a suitable battlefield analgesic? *J R Army Med Corps.* 2007; 153(2): 111–3.
- ¹⁰¹Dayan AD. Analgesic use of inhaled methoxyflurane: evaluation of its potential nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2016; 35(1): 91–100.
- ¹⁰²Stephen CR. Clinical applications of methoxyflurane. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1966; 24: 215–22.
- ¹⁰³González Tuero JH. Medicamentos no tradicionales en el tratamiento de pacientes con heridas que curan por segunda intención. *MEDISAN* 2014; 18(11): 1603.
- ¹⁰⁴ Gerónimo Pardo M, Martínez Serrano M, Martínez Molsalve A, Rueda Martínez JL. Usos alternativos del sevoflurano. Efecto analgésico tópico. *Rev Electron Anestesia R.* 2012; 4: 181.8.
- ¹⁰⁵No author. Local application of ether in general peritonitis. *BMJ* 1914; 00: 43-44.
- ¹⁰⁶ Levine S, Saltzman A. Fluorinated anaesthetics differ in toxic effects on peritoneum and subjacent tissues. *J Appl Toxicol.* 1998; 18(1): 79-80

- ¹⁰⁷Aragona F, Giamboni L. Re: A serious complication of vesical ether instillation: ether cystitis. *J Urol* 1989; 42(1): 141
- ¹⁰⁸Walker JW. The removal of gallstones by ether solution. *Lancet* 1891; 1: 874.
- ¹⁰⁹Best RR, Rasmussen JA, Wilson CE. An evaluation of solutions for fragmentation and dissolution of gallstones and their effect on liver and ductal tissue. *Ann Surg* 1953; 138(4): 570-581.
- ¹¹⁰De Benedittis G, Besana F, Lorenzetti A. A new topical treatment for acute herpetic neuralgia and post-herpetic neuralgia: the aspirin/ diethyl ether mixture. An open-label study plus a double-blind controlled clinical trial. *Pain* 1992; 48(3): 383-390.
- ¹¹¹Hart E. An address of ether-drinking; its prevalence and results. *Br Med J* 1890.18; 2(1555): 885-90
- ¹¹²Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*. 1996; 51(4): 658-700.
- ¹¹³Martis L, Lynch S, Napoli MD, Woods EF. Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anaesth Analg*. 1981; 60(4): 186-91.
- ¹¹⁴Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical Pharmacokinetics of Sevoflurane. *Clin Pharmacokinetic* 1999; 36(1): 13-26
- ¹¹⁵Cittanova ML, Lelongt B, Verpont MC, et al. Fluoride ion toxicity in human kidney collecting duct cells. *Anaesthesiology* 1996; 84: 428-35
- ¹¹⁶Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human Kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. *Anaesthesiology* 1995; 82: 689-99
- ¹¹⁷Martin JL, Njoku DB. Metabolismo y toxicidad de los anestésicos inhalatorios modernos. En Miller RD editors. *Miller anestesia*. Madrid: Elsevier España; 2005. p. 231-272.
- ¹¹⁸Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al. Comparison of Kinetics of Sevoflurane and Isoflurane in Humans. *Anaesth Analg*. 1991; 72: 316-24
- ¹¹⁹Ronald. D Miller. *Miller's Anaesthesia*, 8th Edition. 2014. Vol 2. Chap 28, 706-15

- ¹²⁰ Bolli R: Preconditioning: a paradigm shift in the biology of myocardial ischemia, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H19-H27, 2007.
- ¹²¹ Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74(5): 1124-36.
- ¹²² Gross GJ, Auchampach JA: Reperfusion injury: does it exist? *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 12-18.
- ¹²³ Redel A, Stumpner J, Tischer-Zeitz T, et al: Comparison of isoflurane-, sevoflurane-, and desflurane-induced pre- and postconditioning against myocardial infarction in mice in vivo, *Exp Biol Med (Maywood)* 234: 1186-1191, 2009.
- ¹²⁴ Wendell C, Stevens Y Harry G, Kinston G. Anestesia inhalatoria. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting editors. RK. *Anestesia Clínica*. México: McGraw-Hill interamericana; 1999; 425-453.
- ¹²⁵ Delgado-Herrera L, Ostroff RD, Rogers SA. Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anaesthetic. A pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Rev*. 2001; 7(1): 48-120.
- ¹²⁶ Matzner O, Devor M. Na⁺ conductance and the threshold for repetitive neuronal firing. *Brain Res* 1992; 597: 92-8
- ¹²⁷ Butterworth JF IV, Raymond SA, Roscoe RF. Effects of halothane and enflurane on firing threshold of frog myelinated axons. *J Physiol* 1989; 411: 413-516.
- ¹²⁸ J. García-Fernández E. Parodi, P. Garcia, et al. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration in vivo: a study in dogs. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95 (4): 530-4.
- ¹²⁹ Matute E, Rivera-Arconada I, López-García JA. Effects of propofol and sevoflurano on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 93 (3): 422-7.
- ¹³⁰ Matute E, Lopez-Garcia JA. Characterisation of sevoflurano effects on spinal somato-motor nociceptive and non-nociceptive transmission in neonatal rat spinal cord: an electrophysiological study in vitro. *Neuropharmacology* 2003; 44: 811-816
- ¹³¹ Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, Nishimura M, Yoshiya I. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with sub-

anaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993; 70: 684-6.

¹³² Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Roth D, Fischer M, Bjerring P, Zbinden AM. Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 55-60.

¹³³ Alvarez J, Rodríguez J, Blanco J, Blanco E. Farmacodinámica de los anestésicos inhalatorios. En: F.E.E.A. ed. *Farmacología en anestesia*, 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003: 63-86.

¹³⁴ Tanaka K, Kawano T, Nakamura A, et al: Isoflurane activates sarcolemmal adenosine diphosphate-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells—a role for protein kinase A. *Anesthesiology* 2007. 106: 984-91.

¹³⁵ Vulliamoz Y: The nitric oxide-cyclic 3',5'-guanosine monophosphate signal transduction pathway in the mechanism of action of general anaesthetics. *Toxicol Lett* 1998. 100-101: 103-8.

¹³⁶ Sanabria Carretero P, Rodríguez Pérez E, Jiménez Mateos E, Palomero Rodríguez MA, Goldman Tarlousky L, Gilsanz Rodríguez F, García Caballero J. Exposición laboral al óxido nitroso y sevoflurano durante la anestesia en pediatría: evaluación de un dispositivo de extracción de gases anestésicos. *Rev Esp Anaesthesiol Reanim* 2006; 53: 618-25.

¹³⁷ Hoerauf KH, Wallner T, Akça O, et al. Exposure to sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anaesthetic induction. *Anaesth Analg*. 1999; 88: 925-9.

¹³⁸ Herzog-Niescery J, Botteck NM, Vogelsang H, et al. Occupational chronic sevoflurane exposure in the everyday reality of the anaesthesia workplace. *Anaesth Analg*. 2015; 121: 1519-28.

¹³⁹ Herzog-Niescery J, Vogelsang H, Bellgardt M, et al. The child's behaviour during inhalational induction and its impact on the anaesthesiologist's sevoflurane exposure. *Pediatr Anaesth*. 2017; 00:1-6.

¹⁴⁰ Molina Aragonés JM, Ayora Ayora A, Barbara Ribalta A, et al. Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2016; 66: 202-7.

- ¹⁴¹ Barker JP, Abdelatti MO. Anaesthetic pollution. Potential sources, their identification and control. *Anaesthesia* 1997; 52: 1077-83.
- ¹⁴² Vollmer M, Rhee T, Rigby M, Doris Hofstetter, Matthias Hill, Fabian Schoenenberger, et al. Modern inhalation anaesthetics: potent greenhouse gases in the global atmosphere. *Geophys Res Lett* 2015; 42: 1606–11.
- ¹⁴³ UN Environment Programme. Frequently asked questions relating to the Kigali Amendment to the Montreal Protocol. 2016
- ¹⁴⁴ Pierce J. The environment, the gas bill, and the route to sustainable anaesthesia. *RCOA Bull* 2013; 82: 39–41.
- ¹⁴⁵ Springmann M, Mason-D’Croz D, Robinson S, Garnett T, Godfray HC, Gollin D, et al. Global and regional health effects of future food production under climate change: a modelling study. *Lancet* 2016; 387: 1937–46.
- ¹⁴⁶ Pottz, G. E., J. A. Rampey, and F. Benjamin. The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on antibiotic sensitivity of a group of medically important microorganisms: preliminary report. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1967; 141:261-272.
- ¹⁴⁷ Jacob, S. W., M. Bischel, and R. J. Herschler. 1964. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a new concept in pharmacotherapy. *Current Therap. Res.* 6:134-135.
- ¹⁴⁸ Kligman, A. M. Topical pharmacology and toxicity of dimethyl sulfoxide (DMSO). *J. Am. Med. Assoc.* 1965; 193: 923-928.
- ¹⁴⁹ Kara Capriotti and Joseph A. Capriotti. Dimethyl Sulfoxide. History, Chemistry, and Clinical Utility in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5(9): 24–26.
- ¹⁵⁰ Miranda-Tirado R. Dimethyl sulfoxide therapy in chronic skin ulcers. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 243: 408-11.
- ¹⁵¹ Lishner M, Lang R, Kedar I, Ravid M. Treatment of diabetic perforating ulcers (mal perforant) with local dimethylsulfoxide. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 41-3.
- ¹⁵² Duimel-Peeters IGP, Houwing RH, Teunissen CP, Berger MPF, Snoeckx V, Halfens RJG. A systematic review of the efficacy of topical skin application of dimethyl sulfoxide on wound healing and as an anti-inflammatory drug. *Wounds UK* 2003; 15: 361-70.

- ¹⁵³Gaspar M, Bovaira M, Carrera-Hueso FJ, Querol M, Jiménez A, Moreno L. Efficacy of a topical treatment protocol with dimethyl sulfoxide 50% in type 1 complex regional pain syndrome. *Farm Hosp*; 2011. 36: 385-391
- ¹⁵⁴Stephen Parcell. Sulfur in Human Nutrition and Applications in Medicine. *Altern Med Rev* 2002; 7(1): 22-44
- ¹⁵⁵Wuthrich, K. NMR — This other method for protein and nucleic structure determination, *Acta Cryst.* 1995; D51: 249-270
- ¹⁵⁶Alex O. Okaru, Tobias S. Brunner, Svenja M. Ackermann, Thomas Kuballa, Stephan G. Walch, Matthias Kohl-Himmelseher, et al. Application of ¹⁹F NMR Spectroscopy for Content Determination of Fluorinated Pharmaceuticals. *J Anal Methods Chem.* 2017; 2017: 9206297.
- ¹⁵⁷Holzgrabe U, Diehl BW, Wawer I. NMR spectroscopy in pharmacy. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17: 557-616.
- ¹⁵⁸Orhan H, Commandeur JN, Sahin G, Aypar U, Sahin A, Vermeulen NP. Use of ¹⁹F-nuclear magnetic resonance and gas chromatography electron capture detection in the quantitative analysis of fluorine containing metabolites in urine of sevoflurane anaesthetized patients. *Xenobiotica* 2004; 34: 301-16
- ¹⁵⁹Xu Y, Tang P, Zhang W, Firestone L, Winter PM. Fluorine-19 nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy of sevoflurane uptake, distribution, and elimination in rat brain. *Anaesthesiology* 1995; 83: 766-74
- ¹⁶⁰Cardona D, Castaño MED, Saldarriaga CN, Quiñones W, Torres RLF, Echeverri F. Application of nuclear magnetic resonance (NMR) in drugs analysis. *Vitae* 2003; 10: 80-8.
- ¹⁶¹ Bock R, Semmler H. *J. Anal. Chem.* 1967; (230): 161-84
- ¹⁶² Glerum J. H, Van Dijk A, Klein S. W. *Pharm. Weekblad Sci. Ed.* 1984; 6: 75-9.
- ¹⁶³ Belisle J, Hagen D. F. *Anal. Biochem.* 1978; (87) 545-55.
- ¹⁶⁴Bakshi M, Singh S. Development of validated stability indicating assay methods--critical review. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 28: 1011-40

- ¹⁶⁵Yamakage M, Hirata N, Saijo H, Satoh JI, Namiki A. Analysis of the composition of 'original' and generic sevoflurane in routine use. *Br J Anaesth* 2007; 99: 819-23
- ¹⁶⁶Council of Europe (COE). *European Pharmacopoeia* 2007. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe
- ¹⁶⁷The United States Pharmacopoeia. 31st ed. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention (USP)
- ¹⁶⁸Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother*; 6: 185-187
- ¹⁶⁹ Barber AF, Carnevale V, Klein ML, Eckenhoff RG, Covarrubias M. Modulation of a voltage-gated Na⁺ channel by sevoflurane involves multiple sites and distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(18): 6726-31.
- ¹⁷⁰Duch DS, Rehberg B, Vysotskaya TN. Volatile anaesthetics significantly suppress central and peripheral mammalian sodium channels. *Toxicol Lett* 1998; 100-1: 255-63.
- ¹⁷¹ Hang LH, Shao DH, Wang H, Yang JP. Involvement of 5- hydroxytryptamine type 3 receptors in sevoflurane-induced hypnotic and analgesic effects in mice. *Pharmacol Rep* 2010; 62(4): 621-6.
- ¹⁷² Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. The diverse actions of volatile and gaseous anaesthetics on human-cloned 5- hydroxytryptamine₃ receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology* 2002; 96(3): 699-704.
- ¹⁷³ F Dámaso Fernández-Ginés, Sergio García-Muñoz, Héctor Mateo-Carrasco, Miguel Ángel Rincón-Cervera, Manuel Cortiñas-Sáenz, José Antonio Morales-Molina, et al. Innovative combination of sevoflurane dilution in dimethylsulfoxide: A stability study by gas chromatography and nuclear magnetic resonance. *World J Pharmacol* 2016. 9; 5(3): 59-67.
- ¹⁷⁴Callan CM. Maker follows up on sevoflurane problem. *J Clin Monit* 1997; 13: 335
- ¹⁷⁵Kharasch ED, Subbarao GN, Cromack KR, Stephens DA, Saltarelli MD. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers. *Anaesth Analg* 2009; 108: 1796-1802.

- ¹⁷⁶Martínez-Monsalve A, Gerónimo-Pardo A. Efecto analgésico de sevoflurano aplicado tópicamente sobre úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. *Heridas y Cicatrización* 2013; 1: 16-9.
- ¹⁷⁷Rueda-Martínez JL, Gerónimo-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 sensitive *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect* 2014; 15(6): 843-6.
- ¹⁷⁸Fernández-Ginés, F. D, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales-Molina J.A. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Paliat.* 2015; 180:5.
- ¹⁷⁹Imbernon A, Blazquez C, Puebla A, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2016; 13: 1060–2
- ¹⁸⁰ Ferrara P, Domingo Chiva E, Selva Sevilla C, Campos García J, Gerónimo Pardo M. Irrigation with liquid sevoflurane and healing of a postoperative, recurrent epidural infection: A potential cost-saving alternative. *World Neurosurg* 2016; 90: 702.e1-5.
- ¹⁸¹ Adany Villarroel. Efecto del sevoflurano tópico para analgesia en lesiones ulcerativas dolorosas de pacientes diabéticos. Huapa-cumaná, estado sucre. Julio 2015-julio 2016. Proyecto de trabajo especial de investigación como requisito parcial para optar al título de especialista en Anestesiología. 2016
- ¹⁸²Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, de Aranda AN, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017; 74(9): e176-82.
- ¹⁸³ Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Yoldi Bocanegra R, Sierra-García F. Reply: to Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane by Imbernon et al. *Int Wound J.* 2017; 14(3): 591.
- ¹⁸⁴ Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Healing of chronic venous ulcer with topical sevoflurane. *Int Wound J.* 2017; 14: 1323-6.

- ¹⁸⁵ Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. *Br J Anaesth* 2017; 119:846-7.
- ¹⁸⁶ Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos F, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sánchez 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 Report* 2017; 36:9-12.
- ¹⁸⁷ Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *J Vasc Surg* 2018. 68(3):830-835
- ¹⁸⁸ Amores Valenciano P, Navarro Carrillo A, Romero Cebrián MA, Gerónimo Pardo M. Topical sevoflurane as rescue therapy for refractory pain in chronic venous ulcers. *Emergencias* 2018; 30: 138.
- ¹⁸⁹ Sumariva Bernal M, Florencio Sayago M. Uso Tópico De Sevoflurano Como Tratamiento De Úlceras Vasculares: Estudio Piloto. *Semergen*. 2018; 44 (Espec Congr 17): 3639.
- ¹⁹⁰ Abad Gurumeta A, Conde Montero E, Ripollés Melchor J, Martínez Hurtado E, Abad Motos A, Aracil N. Control local infection and vascular ulcers pain with topical sevoflurane. Series cases report. *Eur J Anaesthesiol*. 2018. Volume 35, e-Supplement 56, ISSN: 0265-0215
- ¹⁹¹ Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Morales-Molina JA, Sierra-García F, et al. Palliative care with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: A case report. *Eur J Hosp Pharm* 2018; 26: 229-232.
- ¹⁹² 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;69(5):1532-1537.
- ¹⁹³ Padilla del Rey ML, Gerónimo-Pardo M, García Fernández MR, Cartagena Sevilla J. Painful diabetic foot ulcer amputation avoided thanks to topical sevoflurane. *Rev Soc Esp Dolor* 2019; 26(4): 253-253

¹⁹⁴ Quintana-Castanedo L, Recarte-Marín L, Pérez-Jerónimo L, Conde-Montero E, de la Cueva-Dobao P. Ulcerative necrobiosis lipidica diabetorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. *Int Wound J.* 2019;16(5):1234-1236

¹⁹⁵ Fernández-Ginés, F. Dámaso; Cortiñas-Saenz, Manuel; Agudo-Ponce, Desiré; Morales-Molina, José Antonio, Fernández Sánchez, Carmen; Sierra-García, Francisco. Pain Management & Opioid Dose Reduction with Topical Sevoflurane Instillations in Intractable Pain Ulcers: A Case Report. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2019. In press

¹⁹⁶ Fernández-Ginés F. D, Cortiñas Sáenz M, Agudo-Ponce D, Morales Molina J.A, Fernández Sánchez C, Navajas-Gómez de Aranda A, et al. Pain Reduction of Topical Sevoflurane vs Intravenous Opioids in Pressure Ulcers. *Int Wound J.* 2019. 1-8.

¹⁹⁷ Gerónimo-Pardo M, Jimenez Roldán C. Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico. *Act en Farmacol y Terap.* 2019; 17(3) 131-133.

¹⁹⁸ Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Analgesic efficacy of topical sevoflurane on wounds. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25: 106-11.

¹⁹⁹ Vapogenix. Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Analgesic Efficacy, Safety and Tolerability of VPX638 Administered Topically on a Single Study Occasion, to Patients with Painful Wounds. 2017. U1111-1197-6971. Available at: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=373138>.

²⁰⁰ Lafuente-Urrez RF, Gilaberte Y. Sevoflurane: a valid alternative for the treatment of vascular ulcers? *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105:202-3.

²⁰¹ Sancho Gómez, Sandra; Ruiz Castro, Manuel; Martín Manzanedo, Carlos. Efectividad del sevoflurano tópico en el tratamiento de úlceras vasculares. *SEECir Digital*, 2017; 8: 5-10.

²⁰² Utilización de Emla crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: riesgo de metahemoglobinemia. AEMPS, 2012. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/sseguridad/2012/NI-MUH_FV_08-2012.htm

²⁰³ Adrián Imbernón Moya. Valoración del dolor, satisfacción, impacto en la calidad de vida y capacidad funcional con la administración de sevoflurano tópico previo a

la curación de úlcera venosa crónica. Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 2018. 162-163.

²⁰⁴ AbbVie, FT-61451.2007. Ficha técnica del producto (Sevorane®). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451_ft.pdf

²⁰⁵ Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(3): 319-27.

²⁰⁶ Batai I, Kerenyi M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(7): 425-40.

²⁰⁷ Volk, W.A, Benjamin, D.C, Kadner, R.J; Parsons, J.T. *Microbiología Médica*. Interamericana Mc Graw-Hill. 3ra Edición, 1989. pp. 533-560.

²⁰⁸ Akata T, Izumi K, Nakashima M. The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 2): mechanisms of endothelium-independent vasorelaxation. *Anaesthesiology* 2000; 92(5): 1441-53.

²⁰⁹ 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.

²¹⁰ Hattori J, Yamakage M, Seki S, Okazaki K, Namiki A. Inhibitory effects of the anaesthetics propofol and sevoflurane on spontaneous lymphatic vessel activity in rats. *Anesthesiology* 2004; 101(3): 687-94.

²¹¹ Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*. 2012;20(3):317-31.

²¹² Martí-Carvajal AJ, Glud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008548.

²¹³ Sayani Chattopadhyay, Ronald T. Raines. Collagen-Based Biomaterials for Wound Healing. *Biopolymers*. 2014; 101(8): 821-833.

²¹⁴ Smith H, Brooks JR. Capsaicin-based therapies for pain control. *Prog DrugRes*. 2014; 68:129-46.

²¹⁵Smith RA, Winter PM, Smith M, Eger EI. Tolerance to and dependence on inhalational anesthetics. *Anesthesiology*. 1979; 50:505–509

²¹⁶Fernández-Ginés F. D, Selva-Sevilla C, Cortiñas Sáenz M, Gerónimo-Pardo M. Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds. *Med Lav*. 2019. 110(5):363-371.

²¹⁷ HTP-värden 2018. Koncentrationer som befunnitsskadliga. Helsingfors: Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 10/2018. Available at: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarden_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y

²¹⁸ Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling. Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden, AFS 2018:1. Stockholm: Arbetsmiljöverket, 2018. Available at: <https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarden-afs-2018-1.pdf>

²¹⁹ Mills SJ, Farrar MD, Ashcroft GS, Griffiths CE, Hardman MJ, Rhodes LE. Topical photodynamic therapy following excisional wounding of human skin increases production of transforming growth factor- β 3 and matrix metalloproteinases 1 and 9, with associated improvement in dermal matrix organization. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):55-62.

²²⁰ F. Dámaso Fernández Ginés. Composition of analgesic bioadhesive healing microspheres. United States Patent and Trademark Office. Nº 14/817231.

TES

SEVOFLURANO TÓPICO EN ÚLCERAS VASCULARES CRÓNICAS



Complejo Hospitalario Torrecárdenas
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

SEVOFLURANO TÓPICO ÚLCERAS VASCULARES CRÓNICAS.

MANUAL PRÁCTICO PACIENTES

Sulit.com.ph



Usted ha sido incluido en un protocolo para utilizar Sevoflurano (anestésico inhalado) en una indicación no aprobada en su ficha técnica, lo que se conoce con el nombre de uso "off label". En este protocolo se le van a realizar instilaciones de sevoflurano tópico para el control del dolor e intentar cerrar la úlcera, en su caso se trata de una úlcera vascular crónica sin posibilidad de revascularización y con una mala respuesta y/o evolución a los tratamientos convencionales.

El anestésico inhalatorio sevoflurano es un derivado halogenado del éter, que posee un efecto analgésico a nivel local por actuación en terminales nerviosas periféricas cuya intensidad depende de la dosis. Basándose en la escasa literatura publicados, casos y en otras experiencias clínicas, parece evidenciar que las irrigaciones tópicas de sevoflurano producen un efecto analgésico rápido, intenso y duradero, con un balance beneficio-riesgo hasta el momento muy favorable. Se describe a su vez la existencia de unos efectos antibacterianos y un efecto procoagulante.

El tratamiento será administrado en la Unidad de Dolor Crónico en jeringas precargables. La posología (dosis en mililitros por curas y número de aplicaciones por día) es individual. Esta información se la suministrará un médico anestesiólogo.



Estas jeringas serán guardadas fuera del alcance de niños/as en un frigorífico.

El protocolo de tratamiento en cada instilación del producto es:

- 1) Limpieza del lecho ulceroso mediante irrigación de suero salino.
- 2) Irrigación del lecho ulceroso con 5-10 mL de sevoflurano hasta realizar cobertura total de la úlcera.

3) Vendaje compresivo del miembro afecto.

La exposición a este gas es un tipo de contaminación considerada como no biológica. Los riesgos para la salud que presenta esta exposición de forma crónica son motivo de controversia médica.

La cefalea es el síntoma más común y tiene una clara correlación etiológica a diversos mecanismos oxidativos cerebrales o por alteraciones en el flujo cerebral. Otros síntomas pueden ser la aparición de astenia, vértigos, somnolencia e irritabilidad emocional. Existe unanimidad científica que deben tomarse medidas para reducir las concentraciones ambientales de gases anestésicos residuales tipo sevoflurano, máxime siendo ello factible. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento con sevoflurano líquido y en las distintas aplicaciones deben seguir las siguientes recomendaciones:

1) Uso de mascarillas de doble capa.



2) Garantizar óptima una ventilación general con renovación del aire.



La mejor forma de hacerlo en el domicilio es cerca de una ventana abierta.

Diversos trabajos indican que sevoflurano no induce efectos

clínicamente sobre la función hepática y renal, ni exacerba las alteraciones renales o hepáticas preexistentes. No obstante, en cada visita semanal se realizaran en nuestra unidad controles analíticos periódicos de hematología, función renal y hepática.

El único efecto adverso de la instilación líquida de sevoflurano que se ha observado es un enrojecimiento y picor en la piel sana alrededor de la úlcera por contacto con el fármaco, que se trata con una gasa alrededor de la úlcera para evitar el contacto de la piel con el producto. El paciente y/o familiar deberá realizar el tratamiento con guantes de un solo uso y en condiciones de asepsia.



En caso de contacto del producto con mucosos se deberá lavar abundantemente con agua.



En caso de dudas o aparición de cualquier incidencia se podrá contactar por teléfono con:

- 1) De lunes a viernes de 8:00-15:00 horas con la Unidad de Dolor Crónico mediante el teléfono:

9500126520.

- 2) De lunes a viernes de 15:00-8:00 y sabados y domingos. Llamar al Hospital Torrecárdenas y contacto con el Servicio de Anestesiología y Reanimación.

950-016000.

"Del quejío de un amigo, del sollozo de un padre y el llanto de un hermano. Del amor incondicional de una madre y la presencia de amigos, mi familia. De una sincera demostración de amor...así empecé de nuevo"

Mi mejor amigo.

"AL FINAL, TODO SIEMPRE SALE BIEN"

David Fernández Ginés.