



Original breve

## Tratamiento crónico ambulatorio con sevoflurano tópico en pacientes con úlceras vasculares



María T. Gómez Sánchez<sup>a</sup>, Beatriz Tauste Hernández<sup>b</sup>, F. Dámaso Fernández-Ginés<sup>a,\*</sup> y Manuel Cortiñas-Sáenz<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Hospital de Baza, Granada, España

<sup>c</sup> Departamento de Anestesiología y Manejo del dolor, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2023

Aceptado el 22 de junio de 2023

On-line el 21 July 2023

#### Palabras clave:

Sevoflurano tópico

Úlceras vasculares

Tratamiento ambulatorio

Dolor

Analgésico

### R E S U M E N

**Objetivo:** mostrar la efectividad y seguridad del sevoflurano tópico tras la administración ambulatoria y prolongada en los pacientes con úlceras vasculares refractarias.

**Métodos:** estudio observacional retrospectivo de pacientes con úlceras vasculares dolorosas refractarias a terapias habituales y que fueron tratados con sevoflurano tópico durante al menos 36 meses. Se recogieron las variables: edad, sexo, antecedentes médicos, comorbilidad asociada, etiología de úlcera y tratamiento médico. Se analizó la mejoría clínica y la variación de la superficie de las úlceras vasculares. Para cuantificar la intensidad del dolor basal e irruptivo antes y después del tratamiento se utilizó la escala visual analógica.

**Resultados:** del total de pacientes tratados, 9 cumplían los criterios de inclusión. La edad media fue de  $74,8 \pm 7,5$  años. Los casos 2 y 9 fallecieron durante el seguimiento. La acción analgésica del sevoflurano tópico fue rápida ( $3,1 \pm 2,1$  min), intensa (escala visual analógica:  $7 \pm 1,1$  a  $1,4 \pm 1,1$  puntos) y duradera (de 6 a 24 h). Salvo el caso 4, todos experimentaron una reducción de la superficie ( $15,1 \pm 5,0$  a  $2,7 \pm 4,2$ ) de las úlceras vasculares y no se observó tolerancia a lo largo del tiempo.

**Conclusión:** la aplicación de sevoflurano tópico es una estrategia analgésica y reepitelizante para las úlceras vasculares que presenta un perfil correcto de seguridad.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Chronic outpatient treatment with topical sevoflurane in patients with vascular ulcers

### A B S T R A C T

**Objective:** To show the effectiveness and safety of topical sevoflurane after ambulatory and prolonged administration in patients with refractory vascular ulcers.

**Methods:** Retrospective observational study analyzing clinical improvement and vascular ulcers surface area variation after topical application of sevoflurane. Inclusion criteria were patients with painful vascular ulcers refractory to usual therapies and who were treated with topical sevoflurane for at least 36 months. The following variables were collected: age, sex, medical history, associated comorbidity, ulcer etiology and medical treatment. The visual analog scale was used to measure baseline and break through pain intensity before and after treatment.

**Results:** Nine patients met the inclusion criteria of the total number of patients treated whose median age was  $74.8 \pm 7.5$  years. Cases 2 and 9 died during follow-up. In all cases, the analgesic action of topical sevoflurane was rapid ( $3.1 \pm 2.1$  minutes), intense (visual analog scale:  $7 \pm 1.1$  to  $1.4 \pm 1.1$  points) and long-lasting (6 to 24 h). With the exception of case 4, all patients experienced a large reduction in vascular ulcers surface area ( $15.1 \pm 5.0$  to  $2.7 \pm 4.2$ ) and tolerance was not observed over time.

**Conclusion:** Topical application of sevoflurane is an analgesic and re-epithelializing strategy for vascular ulcers with a successful safety profile.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### Keywords:

Topical sevoflurane

Vascular ulcers

Outpatient treatment

Pain

Analgesic

\* Autor para correspondencia.

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

## Introducción

La enfermedad vascular periférica se caracteriza por una alta prevalencia y su principal etiología es la aterosclerosis<sup>1,2</sup>. La restricción en el flujo sanguíneo provoca síntomas progresivos, como dolor isquémico, ulceración y gangrena. La incidencia de las úlceras vasculares (UV) es del 0,1–0,2% en la población adulta y poseen en general un carácter crónico con altas tasas de recurrencia y un alto impacto en la calidad de vida. El dolor es frecuente en esta entidad, con rangos del 17–64% según diversos estudios<sup>3</sup>. Por todo ello, es reconocida como un importante problema de salud pública.

Actualmente, no existe un tratamiento analgésico estándar para esta enfermedad, pero suelen utilizarse tratamientos tópicos debido a su efectividad y seguridad. Un ejemplo de estos tratamientos serían las cremas de lidocaína-prilocaina (EMLA®), ibuprofeno y morfina<sup>4</sup>.

El sevoflurano es un anestésico general inhalatorio indicado en la inducción y mantenimiento de la anestesia que es capaz de actuar tanto a nivel central como periférico<sup>5</sup>. Recientemente se ha publicado la efectividad de la irrigación de sevoflurano de una forma tópica en el tratamiento de UV. Hoy en día, las publicaciones médicas se limitan a casos clínicos aislados y unas pocas series de casos, por lo que es necesaria la realización de más ensayos clínicos para esclarecer su papel como analgésico en las UV<sup>6–9</sup>.

El objetivo de este trabajo es mostrar la efectividad y seguridad de esta novedosa terapia tópica tras su posología de una forma ambulatoria y prolongada en el tiempo en diversos pacientes con UV. Como objetivo secundario, se medirá la variación de la superficie de las UV.

## Métodos

Tras la aprobación por el Comité de Ética y la Agencia Española de Medicamentos, se realizó un seguimiento y estudio retrospectivo de un protocolo analgésico *off label* de sevoflurano tópico en pacientes con enfermedad vascular de diversa etiología. Los criterios de inclusión para este trabajo fueron aquellos pacientes catalogados por el Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería de situación de isquemia crítica crónica<sup>10</sup> sin opción de revascularización, con un mal control del dolor con las terapias estándares habituales y un tratamiento con sevoflurano tópico superior a 36 meses. En todos los casos se adoptaron de inicio las modificaciones en el estilo de vida para controlar los diversos factores de riesgo.

El protocolo consistía en realizar una limpieza con suero fisiológico, tras la cual se procede a irrigar la lesión con sevoflurano a dosis de 1,5 ml por cm<sup>2</sup> de úlcera. Esta irrigación se efectúa directamente en los lechos ulcerosos, evitando rebasar los bordes de piel sana. Tras la finalización del procedimiento se coloca un apósito y vendaje compresivo si precisa. En aquellos casos de cronificación del cuadro (>12 meses) se realizó una biopsia de la UV.

Se recogieron las variables de edad, sexo, antecedentes médicos, comorbilidad asociada, etiología de úlcera y tratamiento médico. Previo al inicio del tratamiento, y posteriormente de forma bimensual se realizaron hemogramas, pruebas de función renal y hepática, medición de la profundidad y superficie de la UV, así como cultivos seriados de las úlceras. Se evaluaron las variables-resultados de mejoría clínica por alivio del dolor mediante una escala visual analógica, tasa de curación de las úlceras, complicaciones de la intervención, uso de analgésicos, calidad de vida y mortalidad. El *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) y *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) son escalas usadas para evaluar la percepción del paciente y del personal sanitario de las curas<sup>11</sup>.

## Resultados

Desde el inicio del protocolo *off label* con sevoflurano tópico en el año 2013 hemos tratado 144 pacientes con UV, con una duración media de tratamiento de  $5,21 \pm 3,17$  meses. Los resultados de las

**Tabla 1**

Características basales de la cohorte a estudio previo a la inclusión en el protocolo *off label*

Nº	EDAD	SEXO	Nº C	Nº ULC	SUPERF	TEVOL	ETIOL	ASIST	CIR
1	79	Varón	4	3	24	129	Venosa	5/6	No
2	82	Mujer	9	4	8	13	Arterial	7/7	Si
3	77	Mujer	5	1	5	25	Venosa	6/8	Si
4	69	Varón	3	3	6	19	Arterial	1/5	Si
5	67	Mujer	6	2	6	8	Venosa	4/9	No
6	81	Varón	6	2	22	72	Venosa	4/12	Si
7	75	Varón	4	1	13	31	Venosa	6/8	No
8	61	Varón	2	2	15	72	Venosa	8/5	Si
9	82	Mujer	6	1	8	17	Venosa	4/8	Si

ASIST: Asistencia sanitaria de urgencias y programada en los 12 meses previos a la inclusión del protocolo *off label*; CIR: Cirugía vascular previa; ETIOL: Etiología de la úlcera vascular; Nº: Número de Caso; Nº C: Número de comorbilidades; Nº ULC: Número de úlceras; SUPERF: Superficie de la úlcera en cm<sup>2</sup> previo al tratamiento; TEVOL: Tiempo en meses de evolución del cuadro previo a la inclusión del protocolo *off label*.

biopsias fueron negativos en todas las ocasiones, salvo en 3 casos (2 casos de úlcera de Marjolin y una úlcera tuberculosa).

Se presenta una serie de 9 pacientes con alta comorbilidad asociada por cuadros de UV dolorosas refractarias que fueron tratados con sevoflurano tópico de forma ambulatoria durante un periodo superior a 3 años de forma continua o discontinua para control del dolor. El tiempo de evolución del cuadro previo a la inclusión del protocolo fue de  $42,9 \pm 40,2$  meses, con un rango de 8 a 129 meses. La edad media de la serie de casos fue de  $74,8 \pm 7,5$  años. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 2 pacientes en relación a cuadros de cardiopatía isquémica cardíaca y cerebral preexistentes (caso 2 y 9).

En la tabla 1 se exponen las características basales de la cohorte. El 77,77% de las UV eran de origen venoso. La etiología de las UV arteriales fueron todas por arteriosclerosis aterosclerótica, mientras que las venosas fueron por úlceras varicosas y úlceras posflebiticas.

La tabla 2 muestra los valores previos al inicio del tratamiento y la respuesta analgésica al dolor basal e irruptivo con las curas con sevoflurano tópico, así como la satisfacción del paciente y clínico a la terapia.

En todos los casos, la reducción del dolor de reposo fue rápida ( $3,1 \pm 2,1$  min), intensa (de  $7,0 \pm 1,1$  a  $1,4 \pm 1,1$  puntos) y duradera (de 6 a 24 h). La intensidad del efecto analgésico permitió completar los desbridamientos con una disminución del dolor en una escala numérica del dolor en un 80% (tabla 2). Todos los desbridamientos, salvo uno, fueron completados; y en uno de ellos fue necesaria la adición de fentanilo transmucoso. El periodo de latencia entre la aplicación del

**Tabla 2**

Respuesta analgésica al tratamiento con sevoflurano tópico

Nº	EVA Pre	EVA Post	DI Pre	DI Post	TTRA	CGI-I	PGI-I
1	6	2	10	3	64	1	1
2	9	1	10	1	37	2	1
3	8	3	10	2	41	2	1
4	6	1	9	3	45	1	1
5	6	0	10	5	49	1	1
6	7	1	9	3	54	1	1
7	8	2	9	2	36	2	1
8	7	3	10	3	44	2	2
9	6	0	8	3	39	1	2
M±DE	$7,0 \pm 1,1$	$1,4 \pm 1,1$	$9,4 \pm 0,7$	$2,8 \pm 1,1$	$45,4 \pm 9,0$	$1,4 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,4$

CGI-I: *Clinical Global Impression Scale Improvement* desde el inicio del tratamiento (1 = gran mejoría desde el inicio del tratamiento, 2 = Mejoría moderada, 3 = Mejora mínima, 4 = sin cambios, 5 = mínimamente peor, 6 = Moderado empeoramiento, 7 = Mucho peor desde el inicio del tratamiento); DI Post: Dolor irruptivo relacionado con las curas tras inicio de tratamiento con sevoflurano tópico; DI Pre: Dolor irruptivo relacionado con las curas previo al inicio de tratamiento con sevoflurano tópico; EVA: Escala Visual Analógica inicial previo al tratamiento con sevoflurano y final tras el inicio del tratamiento; PGI-I: *Patient Global Impression Scale Improvement* desde el inicio del tratamiento (la misma escala que en CGI-I); TTRAT: Tiempo de tratamiento en meses con sevoflurano tópico.

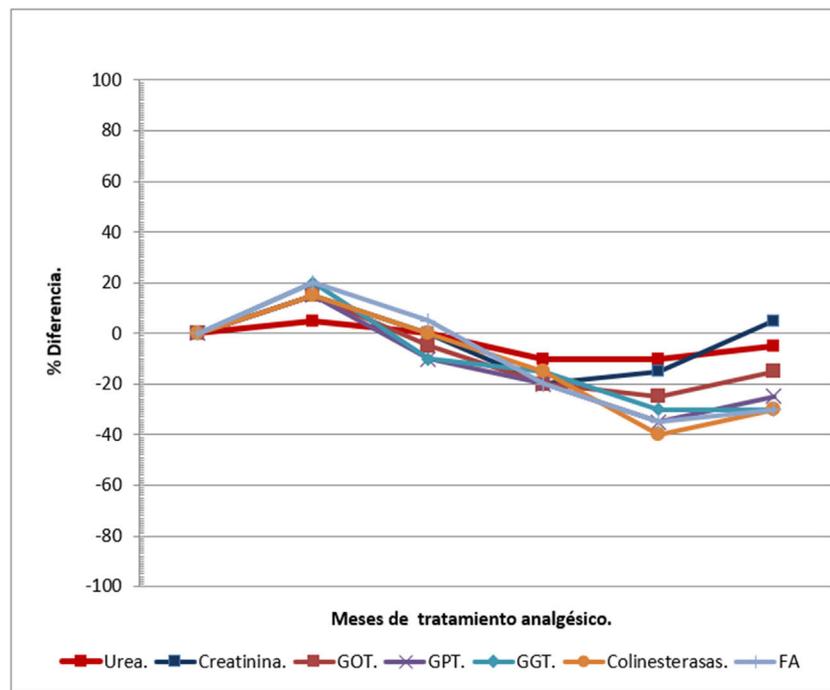


Figura 1. Variación durante el tratamiento con instilación de sevoflurano tópico de los parámetros analíticos hematológicos, renales y hepáticos.

sevoflurano y el desarrollo de analgesia suficiente como para comenzar el desbridamiento fue de 4 minutos (2-8). La sensación subjetiva de los pacientes con respecto a la analgesia posdesbridamiento se prolongó por un espacio de 8,5 horas. Además, esta reducción del dolor conseguida por el sevoflurano permitió disminuir el consumo de analgésicos.

Los únicos efectos adversos observados fueron la aparición de prurito en los bordes de la herida e irritación de la piel circundante con las aplicaciones repetidas en 2 casos. La figura 1 muestra la evolución de los parámetros analíticos a lo largo del seguimiento. Como se puede observar, no hubo alteraciones analíticas hematológicas, de función renal o hepática.

La tabla 3 muestra la variación de la superficie de las UV, así como las curaciones y las recurrencias clínicas. No observamos una tolerancia al empleo del fármaco a lo largo de los meses y de la capacidad sensibilizante del sevoflurano. Tras 66 meses de tratamiento, se pudo observar una reducción de la superficie ( $15,1 \pm 5,0$  a  $2,7 \pm 4,2$ ) de las UV en todos los casos, a excepción del caso 4. De hecho, el 57,14%

(excluyendo a los casos 2 y 9 por fallecimiento) de los pacientes consiguieron el alta por curación por parte de la unidad del dolor.

### Discusión

El principal hallazgo de nuestro trabajo es que la instilación de sevoflurano líquido en las UV crónicas y refractarias a diversos tratamientos analgésicos, produce un efecto analgésico rápido, muy intenso y duradero, con un perfil de seguridad adecuado y bien aceptado por los pacientes que permite la realización en un ambiente ambulatorio de forma prolongada. Nuestros resultados confirman el gran efecto analgésico de este fármaco de forma tópica en las lesiones ulcerosas como muestran los trabajos de Gerónimo et al.<sup>12</sup> y Martínez et al.<sup>13</sup>. La duración del efecto analgésico es variable, pero suele prolongarse durante horas. Los desbridamientos reducen las infecciones de las UV y mejoran los resultados de los injertos cutáneos<sup>14</sup>.

Hasta hoy, todas las publicaciones reportan en total 1.850 días acumulados de tratamiento, mientras que nuestra serie de 9 pacientes acumula por sí sola unos 12.270 días de tratamiento.

Otros estudios muestran que la aplicación del producto reduce significativamente el área de la úlcera y el tiempo necesario para su reepitelización, nuestros datos parecen ser concordantes en gran parte, pero observamos una necesidad del empleo de sevoflurano de una forma muy prolongada en el tiempo que pudiera ser explicada por la alta tasa de cronicidad y recidiva de UV, así como las características del protocolo *off label* aprobado por nuestro centro, donde se incluyen solamente a los pacientes con situación de isquemia crítica crónica sin opción de revascularización con un mal control del dolor con las terapias habituales.

Las opciones terapéuticas más utilizadas son la crema anestésica EMLA® y la aplicación tópica de ibuprofeno. El efecto analgésico del sevoflurano aparece en escasos minutos mientras que la crema EMLA® presenta un inicio de acción de 30-45 minutos. Además, esta última puede asociarse con retrasos en la cicatrización y una tasa no despreciable de secundarismos a nivel local de tipo ardor y prurito<sup>4</sup>. Por otra parte, la aplicación tópica de ibuprofeno posee un efecto analgésico más leve y posee un número necesario a tratar (NNT) de 6 (95% IC: 4-12)<sup>4</sup>.

Tabla 3

Variación de la superficie de las úlceras vasculares en cm<sup>2</sup> tras inicio de tratamiento con sevoflurano tópico

Meses	N° caso									M ± DE
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	24	8	5	6	6	22	13	15	8	15,1 ± 5,0
6	19	10	6	5	4	17	12	13	6	7,7 ± 1,7
12	17	8	4	5	5	16	8	11	9	9,2 ± 4,7
18	12	9	11	AC	5	9	5	4	2	6,3 ± 4,1
24	8	8	8	4	10	7	2	AC	AC	5,2 ± 3,8
30	15	6	5	2	6	13	AC	5	AC	5,8 ± 5,2
36	14	5	2	AC	12	6	AC	7	4	5,5 ± 4,9
42	9	AC	AC	5	5	11	AC	2	7	5,8 ± 3,9
48	21	AC	AC	6	3	7	4	6	6	7,6 ± 6,1
54	16	AC	AC	5	AC	4	5	5	AC	5,0 ± 5,3
66	11	AC	AC	6	AC	AC	2	AC	AC	2,7 ± 4,2

AC: Periodos de alta de la Unidad de Dolor por curación del cuadro.

M ± DE: Media ± Desviación estándar.

El caso 2 y 9 son excluidos para los cálculos estadísticos en los meses posteriores al fallecimiento.

En nuestros casos, el inicio del sevoflurano se asoció con una mejora en la calidad de vida y una reducción notable del consumo de analgésicos. Estos resultados concuerdan con el trabajo de Cortiñas-Saenz et al.<sup>9</sup>, en el que se muestra un mejor control del dolor y una reducción en el consumo de opiáceos tras el inicio con sevoflurano tópico. La supresión de altas dosis de antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos puede ayudar a la no aparición de secundarismos y preservar la función gástrica, renal y hepática<sup>13</sup>.

En conclusión, la aplicación tópica de sevoflurano podría ser una nueva alternativa terapéutica al manejo del dolor en los pacientes con UV ya que actúa de forma rápida e intensa como analgésico y reepitelizante. Además, presenta un perfil correcto de seguridad suponiendo una mejora en la calidad de vida del paciente.

### Aportación a la lectura científica

El tema planteado es novedoso ya que actualmente no se encuentra descrito en la literatura científica un estudio con tal duración de seguimiento. Este trabajo aborda un tratamiento analgésico novedoso y de interés en la práctica clínica diaria para los pacientes con úlceras vasculares, así como para los profesionales implicados en su tratamiento donde la figura del farmacéutico de hospital es fundamental. El objetivo de este trabajo es presentar los resultados en nuestra unidad de tratamiento del dolor crónico, en relación con el uso de sevoflurano tópico en úlceras vasculares, cuyo control del dolor es muy dificultoso.

### Presentación en Congresos

Se envió una comunicación con los resultados de 5 pacientes a la *European Association of Hospital Pharmacists* (EAHP) en Lisboa con fecha marzo 2023.

### Financiación

Ninguna.

### Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses por parte de ningún autor.

### Responsabilidades éticas

El estudio ha sido autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica.

### Contribuciones

Todos los autores contribuyeron de igual forma.

### Bibliografía

- Rutherford RB. *Vascular Surgery* 4th ed. EE. UU: W.B. Saunders Company; 1995.
- Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher CS, Hiatt WR. Transatlantic conference on clinical trial guidelines in peripheral arterial disease: clinical trial methodology. *Circulation*. 1999;100:75–81. doi: 10.1161/01.cir.100.17.e75.
- 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. doi: 10.1002/14651858.CD001177.pub3.
- Matute E, Rivera-Arconada I, López-García JA. Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth*. 2004;93:422–7. doi: 10.1093/bja/ae9217.
- Antognini JF, Kien ND. Potency (minimum alveolar anesthetic concentration) of isoflurane is independent of peripheral anesthetic effects. *Anesth Analg*. 1995;81:69–72. doi: 10.1097/0000539-199507000-00014.
- Imberón A, Blázquez C, Puebla A, Churruga M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J*. 2016;13(5):1060–2. doi: 10.1111/iwj.12474.
- Fernández-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. doi: 10.2146/ajhp151008.
- Fernández Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales Molina JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica en las úlceras cutáneas. *MEDIPAL*. 2017;24:104–8. doi: 10.1016/j.medipa.2015.03.003.
- Cortiñas-Sáenz M, Dámaso Fernández-Ginés F, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. At-home topical sevoflurane added to the conventional analgesic treatment for painful leg ulcers greatly improved the analgesic effectiveness and reduced opioid consumption in a single-center retrospective comparative study with one-year follow-up. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022, 15347346221111418 doi: 10.1177/1534734622111141810.
- Lamina C, Neisinger C, Heid IM, Ranter B, Döring A, Löwel H, et al. Ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Gesundheitswesen*. 2005;67:s57–61. doi: 10.1055/s-2005-858244.
- Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of changes scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004(27):26–35 doi: 10.1016/j.jmpt.2003.11.003.
- Gerónimo M, Martínez A, Martínez-Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie*. 2011;40:95–7. doi: 10.1055/s-0037-1621757.
- 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.
- Lok C, Paul C, Amblard P, Bessis D, Debure C, Faivre B, et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers: a double blind controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:208–13. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70190-8.