



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Sevoflurano tópico: una experiencia galena**Topical sevoflurane: a galenic experience**F. Dámaso Fernández-Ginés¹, Manuel Gerónimo-Pardo²,
Manuel Cortiñas-Sáenz³¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. España. ²Servicio de Anestesiología y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. España. ³Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. España.**Autor para correspondencia**F. Dámaso Fernández-Ginés
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Torrecárdenas
C/ Hermandad de Donantes de Sangre, s/n
04009 Almería. España.Correo electrónico:
fdamaso.fernandez@gmail.comRecibido el 27 de mayo de 2021;
aceptado el 5 de junio de 2021.
Early Access date (07/21/2021).

DOI: 10.7399/fh.11735

Cómo citar este trabajo

Fernández-Ginés FD, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Sevoflurano tópico: una experiencia galena. Farm Hosp. 2021;45(5):277-81.

Resumen

El sevoflurano es un líquido volátil de la familia de los hidrocarburos halogenados derivados del éter que está aprobado para realizar la inducción y el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria en ambiente exclusivamente hospitalario. En esta revisión se expone la experiencia pionera de nuestra Unidad del Dolor en el tratamiento domiciliario de heridas dolorosas complejas mediante irrigaciones de sevoflurano tópico según un protocolo aprobado para su uso fuera de ficha técnica. Se abordan aspectos de seguridad y eficacia, tanto analgésica como antimicrobiana y pro-cicatrizante, y se comentan algunas líneas de futuro en cuanto a nuevas formulaciones para uso tópico.

Tras más de 7 años de vigencia del referido protocolo, contamos con una experiencia acumulada de más de 70.000 aplicaciones de sevoflurano tópico. En líneas generales, el efecto analgésico aparece rápidamente en cuestión de minutos, es de gran intensidad, y de duración prolongada por espacio de varias horas; gracias a ello los pacientes pueden reducir el consumo de analgésicos sistémicos y, en general, su calidad de vida mejora. Además, existen indicios que sugieren que también ejerce acción antimicrobiana y pro-cicatrizante. En cuanto a seguridad, el prurito a nivel de la piel perúlcerosa es el efecto adverso más frecuentemente comunicado, aunque suele ser transitorio y bien tolerado, y no hay signos sugerentes de toxicidad sistémica. Globalmente, el balance beneficio-riesgo es muy favorable para los pacientes hasta el momento.

Para evitar la manipulación de la presentación líquida y volátil hemos desarrollado una nueva formulación de sevoflurano en tipo gel, lo cual ha permitido tratar satisfactoriamente patologías dolorosas que cursan con piel íntegra; además, este tipo de nuevas formulaciones, incluyendo las microesferas de sevoflurano que también desarrollamos, podrían mejorar la eficacia y la seguridad del fármaco tópico a la vez que se reduce la exposición ocupacional del personal sanitario, por lo que el desarrollo de nuevas formulaciones es un campo con un futuro muy prometedor.

Abstract

Sevoflurane is a volatile liquid from the family of ether-derived halogenated hydrocarbons that is approved for the induction and maintenance of inhalational general anesthesia in the hospital setting. This review describes the pioneering experience of a Spanish Pain Unit in the home treatment of complicated painful wounds using topical sevoflurane instillations according to a protocol approved for off-label use. Aspects of safety and efficacy, both analgesic, antimicrobial and pro-healing are addressed, and some future lines of research are discussed in terms of new formulations for topical use. After more than seven years of use of the protocol, an experience of over 70,000 applications of topical sevoflurane has been gained. In general terms, the analgesic effect appears quickly, is highly intense and persists for several hours. As a result, patients can reduce their consumption of systemic analgesics and benefit from an improvement in their quality of life. In addition, there are signs that suggest sevoflurane also possesses antimicrobial and pro-healing properties. Regarding safety, pruritus at the level of the perúlcerous skin is the most frequently reported adverse effect, although it is usually transient and well-tolerated, and no systemic toxicity has been reported. Overall, the risk-benefit balance of the drug has so far been very favorable. To avoid manipulation of this volatile liquid, we have developed a new formulation of sevoflurane in gel form, which has made it possible to successfully apply sevoflurane in the context of painful pathologies where the skin remains intact. Furthermore, these types of new formulations, including sevoflurane microspheres, which we have also developed, could improve the efficacy and safety of topical sevoflurane while reducing the occupational exposure of healthcare staff. This means that the development of new formulations is a field with a very promising future.

PALABRAS CLAVEFármacos anestésicos; Fármacos tópicos; Sevoflurano;
Úlcera cutánea; Cicatrización úlcera; Manejo del dolor.**KEYWORDS**Anesthetic drugs; Topical drugs; Sevoflurane; Skin ulcer;
Wound healing; Pain management.

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El sevoflurano es un derivado fluorado del metil-isopropil-éter, en concreto es fluorometil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propiléter. Una característica común a esta familia de fármacos es que son líquidos volátiles a temperatura ambiente¹, esto permite su administración por vía inhalatoria para la inducción o el mantenimiento de la anestesia general, que es la indicación actualmente aprobada para el uso de sevoflurano. Esta propiedad es aprovechada para insuflarlos a través del tubo endotraqueal hasta los alveolos pulmonares, desde donde difunden al torrente sanguíneo para alcanzar sus sitios diana en el sistema nervioso central y producir hipnosis. Hasta la fecha, sus dianas farmacológicas precisas no han sido identificadas, a pesar de que han transcurrido más de 170 años desde el primer empleo documentado del éter².

Actualmente, el sevoflurano está aprobado en ficha técnica para la inducción y mantenimiento de la anestesia general por su efecto hipnótico sobre el sistema nervioso central³. Tradicionalmente, esta familia de anestésicos se ha considerado desprovista de efecto sobre el sistema nervioso periférico². Sin embargo, en 2011 Pardo *et al.* describieron la primera experiencia clínica satisfactoria irrigando sevoflurano con intención analgésica sobre el lecho de una úlcera vascular (UV) dolorosa, lo cual indica que sí existe una acción periférica⁴. La idea de aplicar sevoflurano líquido como analgésico tópico surgió accidentalmente; específicamente, el labio del referido autor quedó inmediata y completamente anestesiado tras caerle accidentalmente una gota de sevoflurano.

Tras esta comunicación, el uso fuera de indicación en la ficha técnica de sevoflurano tópico como analgésico para el tratamiento de heridas crónicas dolorosas se ha ido expandiendo. No obstante, la principal limitación expuesta por las revisiones sistemáticas realizadas^{5,6} es la ausencia de ensayos clínicos, ya que hasta el momento sólo han sido comunicados casos clínicos y series de casos.

Desde 2011 se han comunicado un total de 466 pacientes tratados con sevoflurano tópico, con un total de 3.055 días de tratamiento acumulados^{4,7,33}.

Uso de sevoflurano tópico ambulatorio

En el año 2013 se creó un grupo de trabajo multidisciplinar en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería). El principal objetivo de dicho grupo de trabajo es el de tratar con sevoflurano tópico a pacientes afectados de úlceras cutáneas (UC) sin posibilidad de revascularización quirúrgica que tuvieran un mal control del dolor y en los que el tratamiento analgésico sistémico no era efectivo o bien hubieran presentado eventos adversos a estos fármacos, y/o no pudieran realizarse terapias analgésicas invasivas. Otro objetivo de la Unidad del Dolor es aplicar sevoflurano tópico a los pacientes afectados de UC dolorosa, de forma domiciliar o en su centro de salud.

Para llevar a cabo ambos objetivos se solicitó la autorización de uso fuera de ficha técnica. Para ello, nos acogimos al Real Decreto 1015/2009 por el que se regula el uso de medicamentos en situaciones especiales, y que permite el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. Seguidamente, presentamos a la Subcomisión Off label y enfermedades raras de nuestro centro hospitalario los casos de tres pacientes afectados de UV dolorosas sin alternativas terapéuticas disponibles, candidatas por tanto para el tratamiento con sevoflurano tópico. Tras ser aprobado por esta subcomisión, y una vez comprobada la eficacia clínica y seguridad del tratamiento con sevoflurano en estos tres 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 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.

Protocolo de elaboración y dispensación de jeringas precargadas

La aplicación de sevoflurano líquido sobre las UC no fue técnicamente fácil al principio. Antes de la aprobación del referido protocolo, los prime-

ros tres pacientes se trataron extrayendo sevoflurano con una jeringa directamente desde el frasco de 250 ml. Para resolverlo se elaboraron jeringas precargadas de sevoflurano para una aplicación más sencilla sobre el lecho ulceroso. Se redactó un manual con instrucciones para explicarle al paciente y a sus cuidadores cómo aplicarlo correctamente de manera ambulatoria. El Servicio de Farmacia procedió a elaborar en condiciones de seguridad y esterilidad las jeringas para entregarlas a los pacientes. Se definió el siguiente protocolo:

Procedimiento de elaboración

1. Trabajar en campana de flujo laminar vertical. El espacio no fue auditado por Salud Laboral.
2. Limpiar la campana con alcohol 96° y gasas estériles y poner un paño quirúrgico estéril en la base de la campana.
3. Introducir las jeringas orales de polipropileno opacas BD de 10 ml vacías (previamente esterilizadas) en la campana junto con los tapones blancos *tip cap*.
4. Introducir frascos de sevoflurano de 250 ml (previamente higienizados con alcohol al 96% y gasa estéril), un vaso de precipitados de 500 ml y una varilla de vidrio, esterilizados.
5. Verter el contenido de sevoflurano (Sevorane®) en el vaso de precipitados de 500 ml con ayuda de la varilla de vidrio, haciendo presión sobre la válvula de la botella de sevoflurano. También se puede realizar con frascos de otras casas comerciales, que también cuentan con tapón de seguridad.
6. Coger las jeringas de 10 ml y cargarlas de sevoflurano directamente mediante aspiración desde el vaso de precipitados con un volumen final de 10 ml, y seguidamente poner el tapón a la jeringa.
7. Envasar las jeringas en las bolsas plásticas esterilizadas, rotulando el número de jeringas totales en el exterior, y pegando la etiqueta a cada bolsa.
8. Conservar en frigorífico.

Previamente se realizó un estudio sobre la estabilidad fisicoquímica del sevoflurano precargado en estas jeringas de polipropileno para conocer el periodo de conservación³⁴, ya que no disponíamos de estudios previos y a los pacientes se les proporcionarían jeringas en cantidad suficiente como para ser tratados durante un mes, tiempo hasta su próxima revisión en la Unidad del Dolor. El estudio fisicoquímico se llevó a cabo mediante dos técnicas analíticas de imagen como son la resonancia magnética y la cromatografía de gases acoplada a un detector de ionización por llama, dos técnicas analíticas recomendadas por las farmacopeas europea y americana para estudiar la estabilidad química de fármacos, así como por las directrices de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización³⁵⁻³⁷.

Este estudio confirmó la integridad estructural de la molécula de sevoflurano conservada en jeringas de polipropileno en un rango amplio de temperaturas (-10 °C, 4 °C y 25 °C) durante 45 días³⁴. Posteriormente, se realizó en las mismas condiciones del estudio anterior, durante un total de 365 días en un rango de temperatura de 4 °C a 25 °C, observándose de nuevo una ausencia de productos de degradación de sevoflurano y confirmando la estabilidad fisicoquímica de sevoflurano en jeringas de polipropileno.

Evaluación de la eficacia

Efecto analgésico

Tras 7 años de vigencia del referido protocolo, contamos con una experiencia acumulada de más de 70.000 aplicaciones de sevoflurano tópico. El efecto analgésico descrito en nuestros pacientes tras la aplicación de dosis de aproximadamente 1 ml/cm² se caracteriza por su rapidez de inicio (escasos minutos), gran intensidad de efecto analgésico (reducciones de hasta 7-8 puntos en la escala visual analógica del dolor, EVA), y larga duración (habitualmente se prolonga por espacio de varias horas, y en algunas ocasiones hasta 48 horas)⁵. En líneas generales, estas características han sido descritas por todos los autores que han empleado sevoflurano tópico sobre UC^{4,11-33}.

La rapidez de inicio de acción con un tiempo de latencia tan breve establece, *a priori*, una gran diferencia con el único fármaco aprobado

hasta el momento para el desbridamiento de las heridas venosas, la crema EMLA®, la cual debe ser aplicada entre 30 y 45 minutos antes de proceder al desbridamiento o limpieza de la herida. A falta de estudios comparativos, el sevoflurano parece una opción más efectiva en ambientes laborales sobrecargados.

Sobre la intensidad y duración del efecto analgésico, el hecho de que habitualmente el dolor se controle de manera casi completa y este control se mantenga por espacio de 10-12 horas conlleva como ventaja añadida que los pacientes reduzcan el consumo de otros analgésicos^{16-19,30}, lo cual es especialmente interesante en lo concerniente a los opioides. Además, comparado con ellos, hasta el momento no se ha descrito la aparición de los fenómenos de tolerancia ni de dependencia tan habituales del tratamiento con opioides, lo cual supone una gran ventaja añadida del sevoflurano tópico.

Las aplicaciones tópicas de sevoflurano han mostrado ser eficaces no sólo frente al dolor somático, sino también frente al neuropático^{7,10,25,32}, así como en situaciones clínicas extremas en las que las medidas analgésicas habituales habían fracasado, lo que ha permitido incluso evitar amputaciones ya previstas²⁵, y sin duda ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes afectados^{7,10,25,32}.

La mejoría en la calidad de vida ha sido formalmente documentada en una serie de pacientes afectados de heridas venosas dolorosas¹⁸, siendo especialmente relevante en el contexto de los cuidados paliativos. En general, se trata de pacientes frágiles que tienen un riesgo más elevado de sufrir efectos adversos causados por los analgésicos sistémicos, especialmente por los opioides, y por todo ello su calidad de vida puede verse muy deteriorada. En nuestra experiencia, el sevoflurano tópico también mostró ser útil en pacientes oncológicos para aliviar el dolor refractario causado no sólo por úlceras vasculares^{10,33}, sino también neoplásicas²³, lo que permitió reducir las dosis de opioides y la subsiguiente desaparición de sus efectos adversos; como consecuencia de todo ello, mejoró la calidad de vida hasta el fallecimiento. Estas experiencias comunicadas pueden servir como prueba de concepto de que el sevoflurano tópico puede ser muy útil en cuidados paliativos.

Como aspecto negativo en relación con la duración del efecto, y que puede ser considerado como una limitación, es necesario constatar que en ocasiones la analgesia producida es insuficiente para cubrir todo el periodo entre curas, dejando expuesto al paciente a requerir analgesia sistémica adicional para evitar el dolor entre el periodo de curas.

Efecto cicatrizante

Hemos observado cómo numerosas úlceras iban cerrándose de manera completa, lenta y gradual. Para resaltar la importancia de este resultado no esperado *a priori*, debemos recordar que los criterios de inclusión definidos en nuestro protocolo asistencial aprobado incluían a pacientes afectados de úlceras sin opción a revascularización, los cuales presentaban comorbilidades asociadas que interfieren con la cicatrización de heridas, como por ejemplo la diabetes. Además, estos pacientes recibieron curas domiciliarias, es decir, fueron tratados en un contexto mucho menos controlado que el hospitalario^{14,30}.

Otros autores también describen experiencias muy favorables sobre la capacidad de cicatrización de sevoflurano con datos similares a los nuestros, incluso con una rapidez de cicatrización más elevada^{4,9,16}.

Desde nuestra experiencia con 67 pacientes tratados que presentaban UV, hay dos aspectos que merecen ser comentados. Por una parte, en los pacientes con patologías de base no bien controladas era frecuente que las úlceras recurrieran. En estas situaciones, el comportamiento analgésico del sevoflurano era similar al exhibido en la primera aplicación. Por otra parte, cuando las úlceras tratadas con sevoflurano no reducían su tamaño e incluso empeoraban de aspecto, era preceptivo realizar una biopsia para descartar otras patologías menos frecuentes diferentes a la vascular. Así, se diagnosticaron una úlcera tuberculosa y dos úlceras de Marjolin.

Efecto antimicrobiano

La eficacia antimicrobiana de sevoflurano se demostró *in vitro* frente a cepas clínicas y ATCC (American Type Culture Collection) de *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. y *Escherichia coli*³⁸. Imbernon *et al.* describieron también su efecto antimicrobiano *in vivo* en una paciente afecta

de una UC sobreinfectada por una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente¹¹, y posteriormente otros autores describen el posible efecto antimicrobiano *in vivo*^{9,12,31,32}. Aunque el mecanismo de acción bactericida no ha sido claramente dilucidado, algunos autores sugieren que tanto el éter como sus derivados halogenados actúan como disolvente a nivel de la envoltura celular^{11,12,39,40}.

En nuestra experiencia en el campo antimicrobiano, no está claro que la infección protagonizada por microorganismos presentes en el lecho ulceroso se controlara únicamente aplicando instilaciones con sevoflurano. Por ejemplo, la presencia de infección bacteriana fue una complicación común en nuestra serie de pacientes críticos con úlceras por presión; concretamente, el 70% del grupo tratado con sevoflurano presentaba infección, predominantemente por organismos como *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Enterococcus*³⁰. En este estudio, el desbridamiento, el lavado, el cambio de apósito y la administración de antibióticos por vía intravenosa en el periodo perioperatorio podrían explicar que la carga bacteriana de las heridas se redujera significativamente en los dos grupos de pacientes, pero no encontramos que la reducción de la carga bacteriana hallada en las úlceras de los pacientes tratados con sevoflurano tópico fuera significativamente mayor que la hallada en el grupo que no recibió tratamiento con el anestésico.

Seguridad

Seguridad en el manipulador

Los pacientes en tratamiento ambulatorio con sevoflurano eran revisados en la Unidad del Dolor en consultas monográficas de hasta 5 horas de duración. Considerando que a estos pacientes se les aplicaba el sevoflurano en la sala de curas ese día, es obvio que existía exposición ambiental al anestésico por parte del personal sanitario. Esta exposición, ocasionalmente, podía llegar a manifestarse como cefalea leve.

Por ello, llevamos a cabo un estudio de medición ambiental con el objetivo de evaluar la seguridad en la sala donde instilamos sevoflurano⁴¹.

El National Institute for Occupational Safety and Health está trabajando para establecer un límite específico de exposición ambiental para el sevoflurano⁴², y la mayoría de los países europeos carecen de una regulación específica⁴³, incluida España⁴⁴. Cabe señalar que los límites no están regulados de manera uniforme entre los pocos países que regulan el sevoflurano hasta el momento⁴³, como ejemplifican los países de la Europa nórdica⁴⁵. Los límites para el sevoflurano oscilan entre 5 partes por millón (ppm) en Dinamarca⁴⁶ y 20 ppm en Noruega⁴⁷, mientras que Finlandia y Suecia comparten dos límites: uno de 10 ppm para la exposición a largo plazo (considerado como día laboral de 8 horas) y también un límite de 20 ppm para la exposición a corto plazo (considerado como 15 minutos)^{48,49}. En España, las guías de buenas prácticas elaboradas por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo mencionan que se han descrito leves y pasajeras lesiones (confusión, vértigo, náuseas y somnolencia) asociadas a exposiciones agudas a isoflurano, sevoflurano y desflurano a unos niveles de concentración requeridos para la anestesia (de 1.000 a 10.000 ppm, dependiendo del gas)⁴⁴.

En nuestra experiencia⁴¹, las condiciones de aplicación de sevoflurano tópico parecen ser ambientalmente seguras para los profesionales de la salud, ya que los niveles de exposición obtenidos están dentro de los límites de exposición aceptados en varios países europeos para procedimientos anestésicos^{47,48}. Con todo esto, consideramos importante recomendar que las aplicaciones de sevoflurano se realicen en espacios bien ventilados o con recambios de aire de al menos tres cambios de aire a la hora, que son las condiciones en las que se realizó nuestro estudio de seguridad ambiental⁴¹.

Seguridad en el paciente

Los efectos adversos locales más frecuentemente asociados al tratamiento fueron sensación de calor, prurito y eritema en la zona periulcerosa, los cuales cesaban en pocos minutos y, en general, no fueron motivo de discontinuación^{14,30}. En cuanto a la seguridad por absorción sistémica de sevoflurano, en nuestra experiencia acumulada, ningún paciente ha referido síntomas que pudieran ser atribuidos a un efecto sistémico del sevoflurano.

Líneas de futuro

La aplicación de la formulación líquida de sevoflurano es técnicamente compleja en el sentido de evitar la exposición ambiental laboral y, además, no permite tratar patologías que cursen con la barrera a la difusión que supone la piel íntegra. Estos problemas quedaron resueltos tras la elaboración de una nueva formulación magistral de sevoflurano al 0,5% en la que el fármaco fue encapsulado en micelas con consistencia de gel, para ser aplicado fácilmente sobre piel íntegra. Así, ha podido ser empleado satisfactoriamente como analgésico tópico en el caso de un paciente afecto de fasciitis plantar⁵⁰. El intenso y duradero efecto analgésico experimentado por este paciente podría explicarse por el hecho de que con esta nueva fórmula, el sevoflurano se encuentra encapsulado dentro de una microemulsión, lo que reduce la volatilización y favorece que permanezca más tiempo sobre la piel, posibilitando su difusión a través de esta. Este paciente nunca sufrió prurito ni la piel se tornó eritematosa, que son algunos de los efectos adversos más comunes referidos con el empleo tópico sobre heridas¹⁴. La ausencia de efectos indeseados locales asociados a sevoflurano en este paciente podría ser debida, por un lado, a que la microemulsión se formuló muy diluida comparada con el empleo de líquido puro, y por otro lado, a que las micelas que lo contienen en su interior protegen a la piel sana del contacto directo. Esta primera experiencia clínica satisfactoria puede ser interpretada como una nueva línea de investigación, dejando abierta la oportunidad de

que esta fórmula magistral de sevoflurano pudiera ser empleada para el tratamiento de otras patologías dolorosas que cursen con piel íntegra.

Con relación a las heridas, un problema de algunos pacientes tratados con la formulación líquida consistía en que el efecto analgésico solo se mantenía por espacio de escasas horas, por lo que el paciente sufría dolor en los intervalos entre curas de la herida. Este problema podría ser resuelto con la elaboración de una nueva formulación para lograr un sistema de liberación sostenida, consistente en encapsular el sevoflurano dentro de unas microesferas; además, este sistema puede ser aplicado a otros anestésicos halogenados derivados del éter⁵¹. La ventaja principal de esta nueva formulación reside en que se puede controlar la cantidad de fármaco que se libera sobre el lecho ulceroso por unidad de tiempo. Como posibles ventajas añadidas, la encapsulación reduciría la volatilidad y, con ello, la exposición del personal sanitario al fármaco y, además, como las microesferas presentan propiedades bioadhesivas, se fijarían sólo al lecho ulceroso respetando la piel perilesional, evitando la aparición de los efectos adversos más frecuentes en esta zona.

Estas nuevas formulaciones podrían ser útiles para patologías dolorosas que cursen sin pérdida de la integridad cutánea, como por ejemplo la ya citada fasciitis plantar, otras patologías del campo de la reumatología, como la rizartriosis, o en dermatología, como la psoriasis o la dermatitis atópica, etc.

Bibliografía

- Penna A, Gutiérrez R. Neuroscience and Anaesthesia. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017;28:650-60.
- Koblin DD. Mechanism of action. En: Miller RD, ed. Anesthesia. 5.ª ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 48-73.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sevoflurano® [Internet]. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [consultado 15/2/2021]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451ft.pdf>
- Gerónimo M, Martínez A, Martínez M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. Phlebologie. 2011;40:95-7.
- Coca-Alves P, Soldevilla-Agreda JJ. Efectividad del sevoflurano como analgésico tópico en heridas crónicas. Máster Universitario en Gestión Integral e Investigación de las Heridas Crónicas. Curso 2019/2020. Universidad de Cantabria.
- García Meana JF. Utilización del sevoflurano de forma tópica en úlceras de la extremidad inferior: revisión sistematizada. Gerokomos. 2020;31(2):119-24.
- 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.
- Martínez-Monsalve A, Gerónimo-Pardo M. Efecto analgésico de sevoflurano aplicado tópicamente sobre úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. Heridas y Cicatrización. 2013;1:16-9.
- Rueda-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.
- Fernández-Ginés FD, 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.
- Imberón A, Blázquez C, Puebla A, Churrua M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. Int Wound J. 2016;13:1060-2.
- 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.
- Villarreal A. 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.
- 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):176-82.
- 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. Int Wound J. 2017;14(3):591.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar V. Healing of chronic venous ulcer with topical sevoflurane. Int Wound J. 2017;14:1323-6.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar V. Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. Br J Anaesth. 2017;119:846-7.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos F, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar 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.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar V. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. J Vasc Surg. 2018;68(3):830-5.
- 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.
- Sumariva Bernal M, Florencio Sayago M. Uso tópico de sevoflurano como tratamiento de úlceras vasculares: estudio piloto. Semergen. 2018;44(Espec Congr 17):3639.
- 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;35(e-Suppl 56).
- 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;26:229-32.
- 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):1532-7.
- 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.
- Quintana-Castanedo L, Recarte-Marín L, Pérez-Jerónimo L, Conde-Montero E, de la Cueva-Dobao P. Ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. Int Wound J. 2019;16(5):1234-6.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Morales-Molina JA, Fernández Sánchez C, Sierra-García F. Pain management & opioid dose reduction with topical sevoflurane instillations in intractable pain ulcers: A case report. Braz J Pharm Sci. 2020;56:e18309.
- Gerónimo-Pardo M, Jiménez Roldán C. Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2019;17(3):131-3.
- Gency I. Topical sevoflurane: An alternative treatment for pressure ulcers. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29(12):S92-4.

30. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Morales Molina JA, Fernández Sánchez C, Navajas-Gómez de Aranda A, *et al.* Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *Int Wound J.* 2020;17(1):83-90.
31. Castillo Carrión P, Liria Sánchez PJ, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como tratamiento alternativo fuera de indicación para una úlcera por presión en paciente frágil. *Gerokomos.* 2020;31(4):268-70.
32. Pinar Sánchez J, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate para paciente frágil afectada de úlceras crónicas en piernas con dolor refractario y sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* sensible. *Caso clínico. Med Palliat.* 2020;27(2):263-7.
33. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurane topical analgesia for intractable pain with suicidal ideation. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;bmjspcare-2019-002023. DOI: 10.1136/bmjspcare-2019-002023
34. Fernández-Ginés FD, García-Muñoz S, Mateo-Carrasco H, Rincón-Cervera MA, Cortiñas-Sáenz M, Morales-Molina JA, *et al.* Innovative combination of sevoflurane dilution in dimethylsulfoxide: A stability study by gas chromatography and nuclear magnetic resonance. *World J Pharmacol.* 2016;5(3):59-67.
35. Council of Europe (COE). European Pharmacopoeia Commission. 6.º ed. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
36. United States Pharmacopoeial Convention. USP 36-NF 31. United States Pharmacopoeia: National Formulary. 31.º ed. Rockville: Md; 2013.
37. Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:185-7.
38. 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.
39. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40(3):319-27.
40. Batai I, Kerényi M, Tekerés M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(7):425-40.
41. Fernández-Ginés FD, Selva-Sevilla C, Cortiñas-Sáenz M, Gerónimo-Pardo M. Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds. *Med Lav.* 2019;110(5):363-71.
42. 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 [Internet] [consultado 15/2/2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/niosh-064/0064-022106-F-Notice.pdf>
43. Occupational health and safety risks in the healthcare sector. Guide to prevention and good practice [Internet] [consultado 15/2/2021]. Disponible en: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b29abb0a-f41e-4cb4-b787-4538ac5f0238>.
44. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG. NTP 606: Exposición laboral a gases anestésicos [Internet]. Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2001 [consultado 15/2/2021]. Disponible en: https://www.insst.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTécnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_606.pdf
45. Thoustrup Sabre A, Sørig Hougaard K. El Grupo de Expertos Nórdicos para la Documentación de Criterios de Riesgos para la Salud de los Productos Químicos. 141. Isoflurano, sevoflurano y desflurano. NR 2009; 43 (9). [Internet] Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2001 [consultado 10/3/2021]. Disponible en: https://gupea.uu.se/bitstream/2077/21413/1/gupea_2077_21413_1.pdf.
46. Arbejdstilsynet og Videncenter for Arbejdsmiljø. Bilag Bekendtgørelse - Arbejdstilsynets bekendtgørelse nr. 655 - 31 de mayo de 2018 Arbejdstilsynet. Grænseværdier for stoffer og materialer. Bilag 2: Grænseværdier for luftforureninger mv. [Internet] [consultado 11/3/2021]. Disponible en: <https://amid.dk/regler/bekendtgørelser/grænseværdier-stoffer-materialer-655/bilag-2/>
47. Norma administrativa para forurensning i arbejdsatmosfære 2009. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Oslo: Arbejdstilsynet, 2009. [Internet] [consultado 16/2/2021]. Disponible en: http://www.vestteknikk.no/vestteknikk/public/getAttachment?ATTACHMENT_ID=1348&TYPE=ARTICLE&ID=1340.
48. HTP-värden 2018. Koncentrationer som befunnits skadliga. Helsingfors: Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 10/2018. [Internet] [consultado 16/2/2021]. Disponible en: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarde_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
49. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling. Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden, AFS 2018: 1. Estocolmo: Arbetsmiljöverket; 2018 [Internet] [consultado 16/2/2021]. Disponible en: <https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarde-afs-2018-1.pdf>.
50. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Sierra-García F. Topical sevoflurane: analgesic management in a marathon runner with plantar fasciitis. *Sport Sci Health.* 2018;14(6):459-62.
51. Fernández Ginés FD. Composition of analgesic bioadhesive healing microspheres. United States Patent and Trademark Office. N.º 14/817231.