



## NOTA CLÍNICA

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



F. Dámaso Fernández-Ginés<sup>a,\*</sup>, Manuel Cortiñas Sáenz<sup>b</sup>, Carmen Fernández Sánchez<sup>a</sup> y José Antonio Morales-Molina<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

<sup>b</sup> Servicio de Anestesia, Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

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

Disponible en Internet el 30 de julio 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.

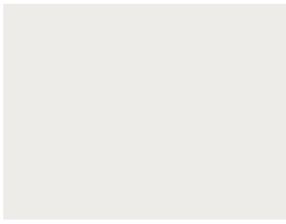
© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

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



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 habitantes<sup>1</sup>. Muchos de estos pacientes precisan tratamiento paliativo del dolor crónico y para ello se utilizan diferentes fármacos antiinflamatorios, opiáceos y coadyuvantes<sup>2,3</sup>. La utilización de estos fármacos experimenta un incremento exponencial año tras año en los cuadros de dolor crónico<sup>4</sup>. 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 respiratoria<sup>5</sup>.

Farmacológicamente es bien conocido que los diferentes analgésicos actúan en puntos específicos del sistema nervioso central y periférico<sup>6</sup>. 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 nivel<sup>7</sup>. Actualmente, el beneficio de los AINE, anestésicos locales y capsaicina está bien establecido en ciertas enfermedades, existiendo poca evidencia médica con clonidina, antidepresivos tricíclicos, quetamina, opiáceos y cannabinoides<sup>8-10</sup>. 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 mL<sup>11</sup>, 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 (T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>1</sub>) con metástasis pulmonares, hepáticas,

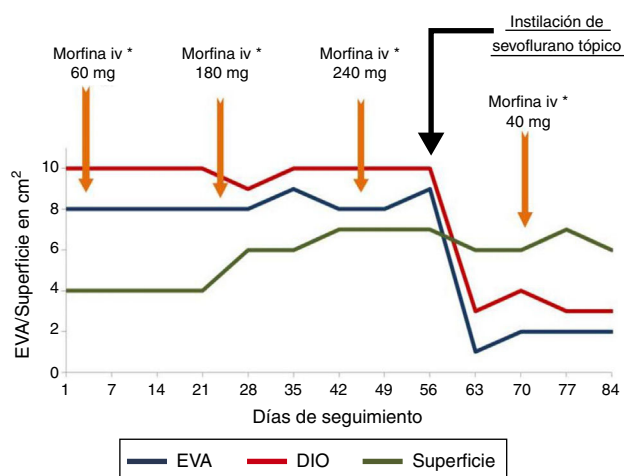
óseas e infiltración en el psoas. Presentaba cuadro de úlceras vasculares en miembros inferiores por progresión tumoral de 3 meses de evolución con linfedema asociado y sin posibilidad quirúrgica de revascularización. La paciente recibió curas periódicas con irrigaciones de suero y aplicaciones tópicas 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 analógico (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 gasas 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 cm<sup>2</sup> 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.



**Figura 1** Jeringa precargada de sevoflurano para tratamiento tópico domiciliario.



**Figura 2** Evolución de la superficie ulcerosa en cm<sup>2</sup>, 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 opiáceos 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 dolor<sup>7</sup>. 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<sup>5,12,13</sup>.

El efecto analgésico del sevoflurano puede depender de su llegada a las terminaciones nerviosas libres<sup>14</sup>, 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.<sup>15</sup> y Martínez et al.<sup>10</sup>, en los que la analgesia producida por el sevoflurano tópico fue tan intensa que permitió el desbridamiento quirúrgico de una úlcera isquémica<sup>10</sup>. 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<sup>5,16</sup>.

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<sup>10,11</sup>. 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 <sup>3</sup> ) | 11.678  | 11.432  | 10.432  | 8.677   | -26                       | [4.800-10.800]        |
| Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )  | 148.000 | 147.000 | 187.000 | 189.700 | +28                       | [130-450.000]         |



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

una herida con compromiso circulatorio<sup>7</sup>. 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 aplicaciones<sup>11</sup>, 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

- 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. McClean 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](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 cardíopata 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.