José María Rumbo-Prieto[1,*]
Celia Benavent-Colás[2]
Javier Sánchez-Gálvez[3]
Luis Arantón-Areosa[4]

1. Doctor en Enfermería. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña. A Coruña, España.
   Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol, A Coruña, España.
   Miembro del Comité Consultivo de la GNEAUPP y de la Cátedra de Estudios Avanzados en Heridas GNEAUPP-FSJJ.
2. Enfermera. Máster Universitario en Deterioro de la Integridad Cutánea, Úlceras y Heridas. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio Valenciano de Salud. España.
3. Doctor en Enfermería. Facultad de Enfermería. Universidad Católica San Antonio de Murcia. Guadalupe, Murcia, España.
4. Doctor en Enfermería. Centro de Salud de Narón. Área Sanitaria de Ferrol. Narón, A Coruña, España.
   Miembro Directivo de la GNEAUPP y de la Cátedra de Estudios Avanzados en Heridas GNEAUPP-FSJJ.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jose.maria.rumbo@udc.es (José María Rumbo Prieto).

Recibido el 17 de enero de 2025; aceptado el 31 de enero de 2025.

Eficacia y seguridad en el uso del sevoflurano tópico como tratamiento en úlceras cutáneas. Revisión de alcance

Efficacy and safety in the use of topical sevoflurane as a treatment for chronic ulcers. Scoping review

DOI: S1134-928X2025000200011

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura publicada sobre el uso, eficacia y seguridad del sevoflurano, con el fin de determinar los beneficios y limitaciones que aporta este fármaco al tratamiento de las úlceras cutáneas, a la seguridad del paciente y a su riesgo laboral. **Metodología:** Revisión sistemática exploratoria con pregunta PICO. Se consultaron 5 bases de datos de ciencias de la salud (PubMed, EMBASE, CINAHL, Scopus y Web of Science). Se siguieron las fases del flujograma PRISMA y se aplicaron los criterios de revisión sistemática del manual del Joanna Briggs Institute. **Resultados:** Se revisaron 27 artículos de características heterogéneas por tipo de lesión y aplicación clínica. Se observó efecto analgésico local en úlceras vasculares de la extremidad inferior, en úlceras por presión y úlceras tumorales con pautas de 1 ml/cm^2. No se observó efecto biocida *in vivo* en los estudios revisados. Hay indicios de un efecto favorecedor de la cicatrización, pero su nivel de evidencia no es suficiente. Respecto a su seguridad, se constatan efectos adversos locales transitorios de tipo leve como prurito, eritema y calor en el área de la lesión, así como existencia potencial de riesgo laboral al aplicar sevoflurano tópico en heridas. **Conclusiones:** No hay una recomendación de evidencia fuerte que avale la eficacia y seguridad del sevoflurano tópico por la baja calidad de los estudios publicados, y se debe usar de forma limitada y bajo la premisa de "uso compasivo". Las líneas de experimentación con nuevas formulaciones farmacológicas del sevoflurano en formato gel y en microesferas resultan prometedoras para su uso rutinario de cara al futuro.

PALABRAS CLAVE: Úlcera cutánea, sevoflurano, analgesia, microbicida tópico, exposición profesional.

ABSTRACT

Objective: To review the published literature on the use, efficacy, and safety of sevoflurane in order to determine the benefits and limitations this drug offers in the treatment of skin ulcers, patient safety, and occupational risks. **Methodology:** Exploratory systematic review using a PICO question framework. 5 health science databases were consulted (PubMed, EMBASE, CINAHL, Scopus, and Web of Science). The PRISMA flowchart phases were followed, and the systematic review criteria from the Joanna Briggs Institute manual were applied. **Results:** A total of 27 articles with heterogeneous characteristics regarding the type of lesions and clinical applications were reviewed. A local analgesic effect was observed in vascular ulcers of the lower extremities, pressure ulcers, and tumoral ulcers using protocols of 1 ml/cm^2. No *in vivo* biocidal effect was observed in the reviewed studies. There are indications of a healing-promoting effect, but the level of evidence is insufficient. Regarding safety, transient mild adverse local effects such as pruritus, erythema, and warmth in the lesion area were documented, as well as a potential occupational risk associated with applying topical sevoflurane to wounds. **Conclusions:** There is no strong evidence-based recommendation supporting the efficacy and safety of topical sevoflurane due to the low quality of the published studies. Its use should be limited and based on the premise of "compassionate use." Experimental lines exploring new sevoflurane pharmaceutical formulations in gel and microsphere formats appear promising for routine use in the future.

KEYWORDS: Skin ulcer, sevoflurane, analgesia, topical microbicide, occupational exposure.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras cutáneas crónicas son lesiones de la piel con una escasa o nula tendencia a la cicatrización. Prevenirlas y tratarlas constituye una de las acciones de cuidado más habituales dentro de la práctica clínica de los profesionales de la medicina y la enfermería, en distintos contextos asistenciales (atención hospitalaria, atención primaria y atención sociosanitaria).

La situación epidemiológica y social actual que rodea a las úlceras crónicas las ha convertido en un problema sanitario de primer orden, ya que pueden ser, según el caso, causa o consecuencia de discapacidad o dependencia, con la consiguiente disminución en la calidad de vida del paciente. Numerosos estudios indican que, en la mayoría de los casos, podrían evitarse con cuidados adecuados[1]. Sin embargo, una vez desarrollada la úlcera, la elección del tratamiento adecuado, los recursos disponibles y los factores de riesgo concomitantes condicionan o dificultan su evolución favorable hacia la cicatrización[2].

Por otro lado, no siempre es posible lograr la curación. En ocasiones, existen barreras fisiológicas y/o clínicas que retrasan la cicatrización, dando lugar a úlceras tórpidas. La principal consecuencia de esta situación es la incertidumbre y la variabilidad clínica, lo que expone a los pacientes a pruebas diagnósticas y terapéuticas que, en ocasiones, son de dudosa utilidad o incluso pueden resultar perjudiciales (efectos secundarios y/o iatrogénicos)[1-3]. En otras circunstancias, determinados procedimientos o tratamientos que podrían ser beneficiosos pueden omitirse. Por ello, es fundamental disponer de evidencias científicas que guíen la práctica profesional y de recomendaciones clínicas fundamentadas para tomar las decisiones más adecuadas en cada caso.

En este contexto, gran parte de la literatura consultada coincide en afirmar que el uso de sevoflurano tópico (un anestésico derivado del éter) es una estrategia farmacológica prometedora para el manejo y control de úlceras crónicas de difícil cicatrización. Además de aliviar el dolor durante la limpieza y cuidado de las lesiones cutáneas, al sevoflurano se le atribuyen propiedades bactericidas y cicatrizantes, lo que contribuye de manera positiva a su curación[4-11].

En esta línea, diversos estudios recientes han señalado que el sevoflurano tópico puede utilizarse para tratar diferentes lesiones cutáneas tórpidas, como úlceras de la extremidad inferior, úlceras por presión y úlceras tumorales, logrando buenos resultados en la reducción del dolor refractario a tratamientos farmacológicos opiáceos[12-16].

No obstante, dado que el sevoflurano es un anestésico inhalado, su uso tópico en úlceras cutáneas requiere un permiso especial por parte de la comisión de farmacología competente, al tratarse de una utilización fuera de su indicación terapéutica. Este uso, comúnmente denominado "uso compasivo", está regulado por el Real Decreto 1015/2009, que permite el empleo de medicamentos en condiciones distintas a las contempladas en su ficha técnica. Sin embargo, la literatura existente no establece de manera uniforme las dosis terapéuticas ni los parámetros de bioseguridad clínica que garanticen tanto su eficacia en los pacientes como su seguridad ocupacional para los profesionales sanitarios que lo manipulan.

Por ello, resulta necesario revisar la investigación disponible sobre el uso del sevoflurano en heridas, ya que no existe una recomendación de evidencia consensuada sobre su aplicación. Además, es importante evaluar la calidad metodológica de los estudios realizados, que en su mayoría corresponden a casos clínicos, series de casos y estudios observacionales.

El objetivo principal de este estudio fue revisar la literatura publicada sobre el uso, la eficacia y la seguridad del sevoflurano, con el fin de determinar los beneficios y limitaciones de este fármaco en el tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas, así como su impacto en la seguridad del paciente y riesgo ocupacional del profesional sanitario que lo manipula. Asimismo, se pretende identificar las nuevas líneas de investigación que se están desarrollando en este ámbito.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio y pregunta de investigación

Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de responder a la siguiente pregunta de investigación formulada en formato PICO: ¿es eficaz y seguro el uso de sevoflurano tópico en el tratamiento de úlceras cutáneas crónicas de difícil manejo?

- Población (P): pacientes con úlceras cutáneas crónicas de difícil manejo.
- Intervención (I): uso de sevoflurano tópico en el tratamiento de úlceras cutáneas complejas.
- Comparación (C): sin grupo comparativo.
- Resultados (O): eficacia terapéutica, bioseguridad clínica y ocupacional.

Criterios de inclusión para la selección de artículos

- *Participantes.* Sujetos de cualquier edad con úlceras cutáneas crónicas de evolución compleja que representen un difícil manejo en términos de dolor, infección y/o cicatrización.
- *Intervenciones.* Estudios de investigación que evalúen el uso de sevoflurano para el manejo tópico de úlceras crónicas de evolución tórpida.
- *Resultados.* Estudios que incluyan las siguientes medidas de resultado:
  - Efectividad en el manejo del dolor en úlceras crónicas refractarias a la analgesia convencional.
  - Efectividad en la aceleración del tiempo de cicatrización de úlceras cutáneas tórpidas.
  - Efectividad en la reducción de la carga bacteriana en úlceras crónicas infectadas o con colonización crítica.
  - Tipos de eventos adversos observados y tolerancia por parte de los pacientes.
  - Nivel de riesgo ocupacional para el personal sanitario encargado de su administración.
- *Tipos de estudios.* Investigación publicada con los siguientes diseños:
  - Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados.
  - Estudios cuasiexperimentales.
  - Estudios observacionales analíticos (cohortes, casos y controles, tanto prospectivos como retrospectivos).
  - Estudios cualitativos.
  - Revisiones bibliográficas (narrativas y sistemáticas).
  - Casos clínicos y series de casos.
- *Período.* Sin límite de tiempo.
- *Idioma.* Sin restricciones de idioma.

Metodología de búsqueda

Para la elaboración de la estrategia de búsqueda se siguieron las fases del flujograma de la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)[17].

La localización de los documentos se realizó mediante una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos utilizando descriptores MeSH (Medical Subject Headings) (tabla 1). Estos descriptores fueron seleccionados a partir de la formulación de la pregunta PICO y combinados mediante los operadores booleanos OR y AND.

Tabla 1. Descriptores MeSH y texto libre empleado en la revisión sistemática

	Descriptor 1 (Problema) (P)	Descriptor 2 (Intervención) (I)	Descriptor 3 (Resultados) (O)
MeSH	Ulcer Skin Ulcer Foot ulcer Varicose ulcer Leg ulcer Pressure ulcer Diabetic foot Postphlebitic syndrome Cutaneous lesions	Sevoflurane Topical sevoflurane	Safety Safety management Patient Safety Pain management Wound healing Analgesia Anesthesia and analgesia Treatment Outcome Toxicity Risk Management Occupational exposure "Efficacy" (free text)

En la tabla 2 se presentan las estrategias de búsqueda definitivas utilizadas en las diferentes bases de datos incluidas en el estudio, así como el número de resultados obtenidos.

El proceso de cribado, elegibilidad e inclusión de estudios se llevó a cabo en las siguientes fases:

- *Primera fase.* Las citas de los artículos obtenidas a través de las bases de datos consultadas se filtraron utilizando el gestor bibliográfico Zotero®, lo que permitió identificar y eliminar los duplicados. Posteriormente, los artículos se seleccionaron para el cribado por título y resumen.
- *Segunda fase.* Utilizando el programa Rayyan-QCRI (Intelligent Systematic Review-Qatar Computing Research Institute), recomendado para revisiones sistemáticas en línea[18], se realizó una primera selección de artículos de forma independiente entre 2 revisores. En esta fase, se eligieron los artículos cuyo título y resumen cumplían con los criterios de inclusión establecidos.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda utilizada según el tipo de base de datos

Estrategia de búsqueda PubMed
(("ulcer"[MeSH Terms] OR "foot ulcer"[MeSH Terms] OR "varicose ulcer"[MeSH Terms] OR "skin ulcer"[MeSH Terms] OR "leg ulcer"[MeSH Terms] OR "pressure ulcer"[MeSH Terms] OR "postphlebitic syndrome"[MeSH Terms] OR "diabetic foot"[MeSH Terms] OR "Cutaneous lesions"[Title/Abstract]) AND ("Sevoflurane" OR "topical sevoflurane")) AND ((Safety[MeSH] OR Safety Management[MeSH] OR Patient Safety[MeSH] OR Pain management[MeSH] OR Wound healing[MeSH] OR Anesthesia and analgesia[MeSH] OR Analgesia[MeSH] OR Treatment Outcome[MeSH] OR toxicity[Subheading] OR Risk Management[MeSH] OR occupational exposure[MeSH]) OR ("Efficacy"[Title/Abstract]))
Estrategia de búsqueda EMBASE
((ulcer or foot ulcer or varicose ulcer or skin ulcer or leg ulcer or pressure ulcer or postphlebitic syndrome or diabetic foot or Cutaneous lesions) and (Sevoflurane or topical sevoflurane) and (((Safety or Safety Management or Patient Safety or Pain management or Wound healing or Anesthesia) and analgesia) or Analgesia or Treatment Outcome or toxicity or Risk Management or occupational exposure or Efficacy)).ab
Estrategia de búsqueda Scopus
(TITLE-ABS-KEY ("ulcer" OR "foot ulcer" OR "varicose ulcer" OR "skin ulcer" OR "leg ulcer" OR "pressure ulcer" OR "postphlebitic syndrome" OR "diabetic foot" OR "Cutaneous lesions")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Sevoflurane" OR "topical sevoflurane")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Safety" OR "Safety Management" OR "Patient Safety" OR "Pain management" OR "Wound healing" OR "Anesthesia and analgesia" OR "Analgesia" OR "Treatment Outcome" OR "toxicity" OR "Risk Management" OR "occupational exposure" OR "Efficacy"))
Estrategia de búsqueda WOS
(TS=("ulcer" OR "foot ulcer" OR "varicose ulcer" OR "skin ulcer" OR "leg ulcer" OR "pressure ulcer" OR "postphlebitic syndrome" OR "diabetic foot" OR "Cutaneous lesions") AND TS=("Sevoflurane" OR "topical sevoflurane") AND TS=("Safety" OR "Safety Management" OR "Patient Safety" OR "Pain management" OR "Wound healing" OR "Anesthesia and analgesia" OR "Analgesia" OR "Treatment Outcome" OR "toxicity" OR "Risk Management" OR "occupational exposure" OR "Efficacy"))
Estrategia de búsqueda CINAHL
AB ("ulcer" OR "foot ulcer" OR "varicose ulcer" OR "skin ulcer" OR "leg ulcer" OR "pressure ulcer" OR "postphlebitic syndrome" OR "diabetic foot" OR "Cutaneous lesions") AND AB ("Sevoflurane" OR "topical sevoflurane") AND AB ("Safety" OR "Safety Management" OR "Patient Safety" OR "Pain management" OR "Wound healing" OR "Anesthesia and analgesia" OR "Analgesia" OR "Treatment Outcome" OR "toxicity" OR "Risk Management" OR "occupational exposure" OR "Efficacy")

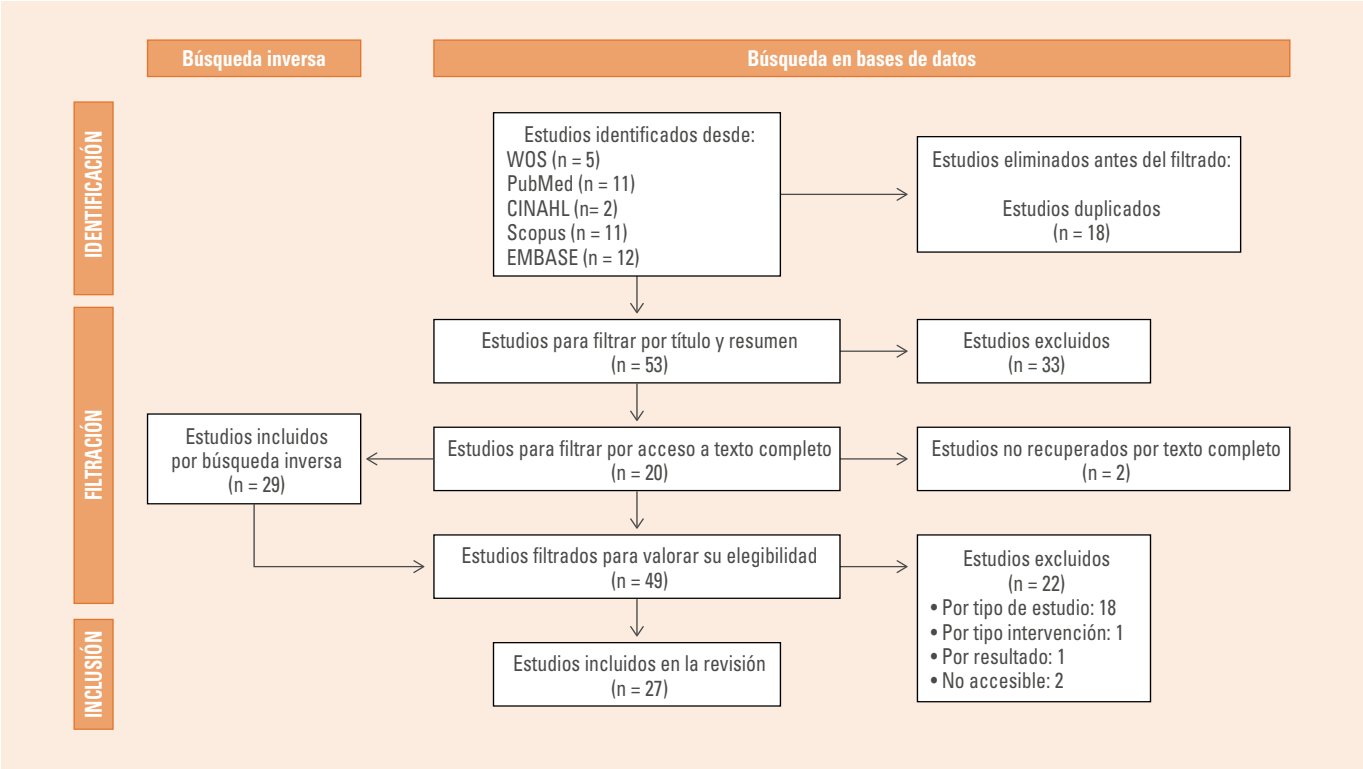

Figura 1. Proceso de selección de estudios según el diagrama de flujo PRISMA 2020.

- *Tercera fase.* Con los artículos que no fueron eliminados en la fase anterior, se procedió a una lectura completa de los textos utilizando Rayyan QCRI. Dos revisores evaluaron los artículos en función de los criterios de selección y inclusión previamente definidos. Finalmente, un revisor determinó la calidad metodológica de los estudios seleccionados según el listado de verificación de la herramienta de evaluación crítica del Joanna Briggs Institute (JBI's Critical Appraisal Tools)[19] para cada tipo de estudio[20,21].

Los datos que conforman los resultados de esta revisión sistemática se extrajeron de los artículos incluidos utilizando la metodología estandarizada de extracción de datos recomendada por el Joanna Briggs Institute (JBI SUMARI)[22]. La extracción de datos se realizó de manera independiente por 2 revisores para minimizar los errores en la transcripción de la información. Los datos extraídos incluyen detalles específicos sobre el tipo de úlcera cutánea, la herramienta de medición utilizada, la intervención o dosis pautada, y los resultados clínicos relevantes. Todo ello, con el fin de dar respuesta a la pregunta y los objetivos de la revisión sistemática.

Los resultados se presentan en forma de síntesis narrativa, basada en los hallazgos y conclusiones de los estudios evaluados, e incluyen tablas y figuras que facilitan la presentación de la información.

RESULTADOS

Utilizando el diagrama de flujo PRISMA[23], en la figura 1 se presenta la secuencia del proceso de identificación, cribado, elegibilidad y selección de los diferentes artículos hallados, según las fases de búsqueda. Finalmente, se incluyeron 27 artículos para su revisión en profundidad y extracción de datos. Los estudios excluidos se recogen en el anexo 1. El período de búsqueda abarcó todo lo publicado hasta el 31 de enero de 2024.

De los artículos revisados, 12 fueron casos clínicos, 6 eran revisiones no sistemáticas (descriptivas y clínicas), 5 estudios observacionales retrospectivos, 3 series de casos prospectivos y 1 ensayo clínico no ECA. En cuanto a la procedencia de los estudios, 25 se realizaron en España y 2 en otros países: 1 en Pakistán y 1 en EE. UU.

Respecto al medio de difusión, todos los estudios fueron publicados en revistas especializadas en las siguientes áreas: heridas (28%), anestesia (14%), vascular (14%), farmacología (10%), paliativos (10%), dermatología (5%) y otras áreas clínicas (< 5%).

Aplicando la escala de evidencia del Joanna Briggs Institute (JBI, The Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation, 2013)[20], se determinó que la calidad global de la evidencia sobre la eficacia del uso de sevoflurano en los estudios reportados se encuentra entre los niveles 4 y 5, es decir, entre "baja evidencia" y "muy baja evidencia". En consecuencia, el grado de recomendación sobre la eficacia del uso del sevoflurano fue de grado B, lo que implica una "recomendación débil" para esta estrategia de gestión sanitaria, en la que: *a)* los efectos deseables parecen superar a los efectos indeseables, aunque esto no esté completamente claro; *b)* existe evidencia que apoya su uso, aunque no sea de alta calidad; *c)* se observa un beneficio, ningún impacto o un impacto mínimo en el uso de los recursos, y *d)* los valores, preferencias y experiencia del paciente pueden o no haberse tenido en cuenta.

Por otro lado, en relación con el nivel de evidencia sobre la seguridad ocupacional del uso tópico de sevoflurano, el único estudio revisado obtuvo un nivel 1D, lo que indica una evidencia metodológica baja para un ensayo clínico no aleatorizado y una recomendación de grado B (débil)[20].

La tabla 3[4,7-12,24-43] describe los estudios revisados y ofrece una síntesis de los resultados obtenidos en cada uno de ellos.

Tabla 3. Descripción de los estudios y la síntesis de resultados

Artículo	Estudio	Población/ ámbito	Tipo de úlcera	Herramienta de medición	Intervención/dosis	Resultados clínicos	Nivel evidencia JBI
Martínez-Monsalve et al., 2011[24]	Caso clínico	1 caso	Úlcera isquémica dolorosa refractaria a analgésicos	No se especifica	Dosis sevoflurano: 10 ml Uso: Aplicación tópica local Seguimiento: 3 días	Buen control del dolor	4d
Gerónimo-Pardo et al., 2011[25]	Caso clínico	1 caso	Úlcera venosa dolorosa refractaria a analgésicos	NPS	Dosis sevoflurano: 5 ml Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 16 días	Analgesia inmediata, intensa y duradera Uso compasivo del sevoflurano	4d
Gerónimo-Pardo et al., 2012[26]	Caso clínico	1 caso (y 9 casos presentados como comunicación a congreso)	Úlceras venosas bilaterales dolorosas	No se especifica	Dosis sevoflurano: no se especifica Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 16 días	Efecto analgésico rápido, intenso y duradero Balance beneficio-riesgo favorable Probable efecto antimicrobiano *in vitro* frente a diversos patógenos resistentes a antibióticos convencionales	4d
Imbernón-Moya et al., 2017[11]	Series de casos clínicos (observacional prospectivo)	3 casos	Úlceras venosas infectadas	Cultivo negativo en MRSA tras tratamiento con sevoflurano	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 1 mes	Efecto antimicrobiano sinérgico. Actividad antibacteriana *in vitro* Alternativa terapéutica novedosa y útil en las heridas	4c
Imbernón-Moya et al., 2017[27]	Estudio descriptivo retrospectivo	30 pacientes	Úlceras venosas dolorosas refractarias	NRS Medición del tamaño de la herida en cm^2	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 1 mes	Efecto analgésico rápido, intenso y duradero efecto analgésico Mejora el proceso de cicatrización de la úlcera Perfil de seguridad adecuado	4b
Fernández-Ginés et al., 2017[28]	Serie de casos clínicos (observacional prospectivo)	10 pacientes y control con 5 pacientes	Úlceras vasculares refractarias	VAS Medición del tamaño de la herida en cm^2	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 90 días	Promovió la cicatrización de las heridas Reducción de las puntuaciones en las puntuaciones de dolor (y uso posterior de opioides) Menor uso de los servicios de urgencias hospitalarias	4c
Imbernón-Moya et al., 2017[9]	Estudio piloto retrospectivo	30 pacientes	Úlceras venosas crónicas dolorosas refractarias	VAS Haring Cross Venous Leg Ulcer Questionnaire Escala Barthel	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 1 mes	Puede provocar un cambio favorable en la capacidad funcional, ya que el alivio del dolor facilita la deambulación Perfil de seguridad favorable con efectos adversos cutáneos locales leves (prurito, eritema y calor) Puede ser una alternativa terapéutica para las UCV dolorosas con un efecto analgésico rápido, intenso y duradero	4b
Fernández-Ginés et al., 2017[29]	Caso clínico	1 caso	Múltiples úlceras vasculares dolorosas refractarias	Escala EVA Medición del tamaño de la herida en cm^2	Dosis sevoflurano: 6 ml c/12 h Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 35 días	Control del dolor de la herida Mejora progresiva en la curación de las úlceras sin efectos adversos asociados	4d
Imbernón-Moya et al., 2018[30]	Estudio descriptivo retrospectivo	30 pacientes	Úlceras venosas crónicas dolorosas refractarias	VAS Tamaño de la herida en cm^2	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 1 mes	Efecto analgésico local intenso, rápido y de larga duración con un perfil de seguridad adecuado Alternativa terapéutica eficaz y segura para las UCV dolorosas refractarias	4b
Imbernón-Moya et al., 2018[7]	Revisión descriptiva	Protocolo basado en experiencia clínica	Úlceras cutáneas	No se especifica	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: no se especifica	Alternativa terapéutica sencilla, inocua, útil, efectiva y segura para el abordaje del dolor previo a la curación de úlceras cutáneas dolorosas Potencial capacidad antibacteriana y cicatrizante Posible riesgo ocupacional por la vaporización del producto. El riesgo ambiental puede provocar malestar general, mareo, náuseas y cefalea de carácter leve-moderado y autolimitado	5a

Continúa

Tabla 3. Descripción de los estudios y la síntesis de resultados *(cont.)*

Artículo	Estudio	Población/ ámbito	Tipo de úlcera	Herramienta de medición	Intervención/dosis	Resultados clínicos	Nivel evidencia JBI
Gerónimo-Pardo et al., 2018[31]	Revisión no sistemática	Revisión de experiencias clínicas	Heridas dolorosas	No se especifica	Dosis sevoflurano: dosis de hasta 20 ml Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: días acumulados de tratamiento, aprox. 1.850	Se limita a casos clínicos aislados y series de casos Se precisan ensayos clínicos para establecer su papel en el tratamiento analgésico de las heridas dolorosas Alternativa analgésica de rescate que hay que tener en cuenta en las heridas de dolor refractario a los tratamientos habituales	5a
Gencay 2019[12]	Caso clínico	1 caso	UPP	Tamaño de la herida en cm^2 Cultivo del lecho de la herida	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 1 mes	Tres efectos beneficiosos del tratamiento local con sevoflurano: buena acción analgésica, efectos antibióticos y aceleración de la cicatrización de heridas	4d
Fernández-Ginés et al., 2019[32]	Caso clínico	1 caso	Úlcera tumoral	NRS Escala PGI-I Escala CGI-I	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 100 días	Tratamiento eficaz en el manejo del dolor de las úlceras en los cuidados paliativos de los pacientes con cáncer	4d
López-Riascos et al., 2019[33]	Revisión no sistemática	Revisión de casos publicados	Úlceras cutáneas	EVN	Dosis sevoflurano: 5-10 ml (dependiendo del tamaño de la úlcera) Uso: irrigación en el lecho Seguimiento: 1 año	Muy buena alternativa debido a la facilidad de aplicación, la rápida e intensa analgesia alcanzada, que permite incluso realizar lavado y/o desbridamiento quirúrgico sin necesidad de otra técnica anestésica Cicatrización progresiva y efecto bactericida Son necesarios nuevos estudios de laboratorio experimental y clínicos con un mayor número de pacientes	5a
Martínez-Monsalve et al., 2019[34]	Estudio descriptivo retrospectivo	112 pacientes	Heridas y úlceras vasculares	NRS	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: irrigación en el lecho (tópico) Seguimiento: 10 h	Efecto analgésico rápido, sólido y duradero, que permitió un alto grado de desbridamiento Los principales efectos adversos fueron prurito leve en los bordes de la herida en el 34% y dolor de rebote en el 7%	4b
Fernández-Ginés et al., 2019[35]	Estudio experimental no ECA	4 pacientes	Heridas dolorosas	8 dosímetros ambientales	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: tópico Seguimiento: 1 día	Todas las concentraciones de aire medidas fueron más bajas que los límites de exposición establecidos por las agencias de seguridad ocupacional de Finlandia, Suecia y Noruega, que van desde 10 ppm para un TWA de 8 h a 20 ppm para exposiciones a corto plazo (15 min)	1d
Gerónimo-Pardo et al., 2019[36]	Caso clínico	1 paciente	Úlcera vascular miembro inferior	Escala verbal simple de dolor	Dosis sevoflurano: 5 ml Uso: tópico Seguimiento: 3 meses	Se evidencia el efecto analgésico periférico del sevoflurano empleado a nivel tópico sobre heridas dolorosas complejas Se propone el uso tópico del sevoflurano	4d
Fernández-Ginés et al., 2020[10]	Serie de casos (observación prospectiva)	112 pacientes	UPP refractarias a opioides	Escala VAS WSA National Pressure Ulcer Advisory Panel	Dosis sevoflurano: 1 ml/cm^2 Uso: tópico Seguimiento: 28 días	Opción de tratamiento viable y prometedora para las UPP	4c
Castillo-Carrión et al., 2020[37]	Caso clínico	1 paciente	UPP isquiática	No se indica	Dosis sevoflurano: 5 ml Uso: tópico Seguimiento: 10 semanas	Cicatrización completa de la lesión Supone una medida terapéutica alternativa en pacientes frágiles	4d

Continúa

Tabla 3. Descripción de los estudios y la síntesis de resultados *(cont.)*

Artículo	Estudio	Población/ ámbito	Tipo de úlcera	Herramienta de medición	Intervención/dosis	Resultados clínicos	Nivel evidencia JBI
Hidalgo-Doniga et al., 2020[38]	Caso clínico	1 caso	UPP dolorosa en sacro	NRS El tamaño de la herida se monitorizó con la aplicación MOWA	Dosis sevoflurano: no se especifica Uso: uso de apósito de gasa impregnada de sevoflurano y cubierto con una película de poliuretano Seguimiento: 47 días	Buena opción para tratar el dolor y mejorar la calidad de vida del paciente	4d
Fernández-Ginés et al., 2020[39]	Caso clínico	1 caso	Úlcera vascular mixta	NRS	Dosis sevoflurano: 6 ml Uso: tópico Seguimiento: 35 días	Se controló con éxito el dolor de la herida Método eficaz, seguro y una alternativa económica de analgesia para las heridas dolorosas refractarias Se necesitan ensayos clínicos que evalúen la analgesia en el contexto específico de los cuidados paliativos, incluso con heridas dolorosas neoplásicas	4d
Navarro-Buendía et al., 2020[8]	Caso clínico	1 caso	Úlceras venosas en ambos miembros inferiores	EVA	Dosis sevoflurano: no se especifica Uso: tópico mediante instilaciones en el lecho Seguimiento: 2 meses	Se registra una mejoría del dolor basal y del estado de las úlceras	4d
Pinar-Sánchez y Gerónimo Pardo, 2020[40]	Caso clínico	1 caso	Úlceras vasculares crónicas en miembros inferiores	Escala numérica del dolor	Dosis sevoflurano: 20 ml/cura/día Uso: tópico mediante instilaciones en el lecho con aguja subcutánea Seguimiento: 36 días	Remisión de la infección, resolución de la lesión con cicatrización completa y buena tolerancia por parte del paciente y los profesionales Se convierte en una alternativa como terapia de rescate ante pacientes frágiles con úlceras complejas	4d
Aranke M, et al., 2021[41]	Revisión clínica	Síntesis basada en experiencia clínica	Úlceras vasculares	Escala VAS Concentración alverolar mínima Tamaño de la úlcera en cm^2	Dosis sevoflurano: 1-5 ml/cm^2 Uso: tópico Seguimiento: no se especifica	El impacto inmediato del sevoflurano tópico en la reducción del dolor asociado con el desbridamiento del lecho de la úlcera tiene varias implicaciones en la mejora de la calidad de vida en pacientes con úlceras inducidas por insuficiencia venosa crónica, y en el pronóstico y curación de las úlceras	5a
García Meana, 2021[4]	Revisión clínica	Síntesis de las evidencias disponibles Selección de 8 estudios	Úlceras de la extremidad inferior	EVA	Dosis sevoflurano: en 4 de los estudios seleccionados se empleó una dosis de 1 ml/cm^2; en los 3 restantes se emplearon dosis de 5, 6 y 10 ml, respectivamente, y en el último de ellos no se especificó la dosis empleada Uso: tópico Seguimiento: el tiempo de seguimiento varía entre los 16 días y los 12 meses	Los escasos estudios parecen sugerir un importante efecto analgésico aplicado de forma tópica, un probable efecto antibacteriano y un posible efecto promotor de la cicatrización Son necesarios más estudios comparativos con un tamaño de muestra mayor, con mejor calidad en sus diseños	5a
Selva-Sevilla et al., 2021[42]	Cohorte observacional retrospectiva Análisis coste-efectividad	64 pacientes (38 tratados con sevoflurano)	Úlceras vasculares crónicas de la pierna no revascularizables	NRS	Dosis sevoflurano: jeringas de 10 ml Uso: tópico Seguimiento: reclutamiento de 4 años	El uso del sevoflurano es menos costoso y más efectivo que el protocolo analgésico habitual Se asoció con una reducción del 46% en costes y una efectividad media de 28,15 unidades Hubo mejoría en la cicatrización, pero no fue significativa	3c

Continúa

Tabla 3. Descripción de los estudios y la síntesis de resultados *(cont.)*

Artículo	Estudio	Población/ ámbito	Tipo de úlcera	Herramienta de medición	Intervención/dosis	Resultados clínicos	Nivel evidencia JBI
Fernández-Ginés et al., 2021[43]	Revisión clínica	Reporte de 466 pacientes Síntesis de 7 años de experiencia clínica y 70.000 aplicaciones de sevoflurano tópicas realizadas	Tratamiento ambulatorio y domiciliario de heridas dolorosas complejas	No se especifica	Dosis sevoflurano: jeringas estériles de propileno precargadas con 10 ml Aplicación de 1 ml/cm^2 Uso: tópico Seguimiento: 3.055 días	Efecto analgésico rápido y de gran intensidad y duración prolongada por espacio de varias horas, lo que puede reducir el consumo de analgésicos sistémicos y la calidad de vida de los pacientes Se dan indicios que sugieren que también ejerce acción antimicrobiana y procicatrizante El prurito a nivel de la piel periulcerosa es el efecto adverso más frecuentemente. Suele ser transitorio y bien tolerado, y no hay signos sugerentes de toxicidad sistémica El balance beneficio-riesgo es favorable La posibilidad de nueva formulación de sevoflurano en tipo gel y microesferas de sevoflurano podrían mejorar la eficacia y la seguridad del fármaco tópico a la vez que se reduce la exposición ocupacional del personal sanitario	5a

ECA: ensayo clínico aleatorizado; EVN: escala verbal numérica; NPS: numeric pain scale; NRS: numeric rating scale; ppm: partes por millón; UCV: úlceras crónicas vasculares; UPP: úlceras por presión; VAS: visual analog scale.
Fuente: JBI of levels evidence: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf

DISCUSIÓN

Tras la síntesis de los resultados de los artículos revisados, se exponen y debaten los hallazgos de evidencia para responder a la pregunta PICO planteada.

Efecto analgésico/anestésico local

En varios estudios[7-9,11,25-32,34,39-41], se documenta el uso del sevoflurano tópico como anestésico local en úlceras vasculares crónicas del miembro inferior, de etiología venosa, y dolor refractario a analgésicos convencionales y opioides. La dosis estandarizada de sevoflurano tópico varía entre 1 y 5 ml/cm^2, con una dosis total entre 1 y 20 ml. Los resultados muestran una reducción rápida del dolor (menos de 10 min), con un efecto máximo a los 30 min y una duración de varias horas (aproximadamente 10 h).

Estudios adicionales[10,12,38] confirman el efecto analgésico en úlceras por presión tórpidas, con pautas similares de 1 ml/cm^2, y en úlceras de etiología neoplásica[32], documentando buenos resultados analgésicos con dosis de 1 ml/cm^2.

Los ensayos clínicos y estudios experimentales indican que el sevoflurano tópicamente irrigado puede disminuir la transmisión del dolor al inhibir fibras y terminaciones nerviosas específicas. En dosis controladas, el sevoflurano puede tener un efecto analgésico sin causar efectos secundarios significativos[44-46]. Sin embargo, a concentraciones altas puede inducir hipnosis. En estudios con animales, dosis de 250 µg causaron parálisis temporal en ratones[47].

El trabajo de Selva-Sevilla et al.[42] también sugiere que el sevoflurano tópico es más coste-efectivo (hasta un 46% más barato) que la analgesia habitual, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En resumen, el uso de sevoflurano tópico en úlceras cutáneas crónicas es eficaz como analgésico local, especialmente en úlceras vasculares, por presión y tumorales. Su efecto es rápido, potente y duradero, con pocos efectos secundarios. Sin embargo, su uso debe ser autorizado clínicamente bajo un protocolo estandarizado, ya que actualmente se considera un "uso compasivo" en casos de dolor crónico refractario.

Efecto antimicrobiano tópico

Los estudios de Gerónimo-Pardo et al.[26], Imbernón-Moya et al.[7,11], Pinar-Sánchez y Gerónimo-Pardo[40] y Castillo-Carrión et al.[37], reportan el uso del sevoflurano tópico en úlceras vasculares y úlceras por presión infectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa.* Este tratamiento muestra un efecto antimicrobiano sinérgico cuando se combina con antibióticos, aunque su mecanismo de acción no está completamente claro. Además, facilita el proceso de cicatrización en úlceras infectadas o con colonización crítica.

Estudios preclínicos, como el de Martínez et al.[48], han demostrado que el sevoflurano tiene un efecto bactericida *in vitro* frente a *S. aureus, P. aeruginosa* y *Escherichia coli,* lo que sugiere que no sigue las mismas vías de inhibición que los antibióticos convencionales. En otro estudio[49], con una muestra más amplia, se confirman estos resultados.

En estudios de casos clínicos[50], se describe el uso de sevoflurano líquido intracavitario contra *E. coli,* logrando reducir su proliferación. Rueda-Martínez et al.[51], ante una infección quirúrgica por *P. aeruginosa* y *S. aureus,* también reportan una inhibición de *P. aeruginosa* y una reducción significativa de *S. aureus* tras aplicar irrigaciones de sevoflurano.

La evidencia experimental muestra que el crecimiento bacteriano afecta a los receptores celulares y los iones de calcio, lo que activa las fibras nociceptivas y estimula el dolor. Se ha demostrado que el sevoflurano bloquea estos canales de calcio, ayudando en la analgesia e inhibiendo la activación bacteriana, lo que podría explicar sus efectos antimicrobianos[52,53].

En resumen, la evidencia sobre el efecto biocida del sevoflurano tópico es prometedora, mostrando actividad *in vitro* frente a *S. aureus, P. aeruginosa* y *E. coli.* Clínicamente, se ha observado una disminución

Anexo 1. Estudios excluidos de la revisión

Autor	Cita bibliográfica	Motivo exclusión
Amores Valenciano et al.	Sevoflurano tópico como terapia de rescate de dolor refractario en úlceras venosas crónicas. Emergencias. 2018;30:133-8	Por tipo de estudio: carta al director
Martínez Monsalve et al.	Efecto analgésico del sevoflurano tópico en úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. Heridas y cicatrización. 2013;1:16-9	No encontrado
Padilla del Rey et al.	Amputación por úlcera de pie diabético con dolor incoercible, evitada con sevoflurano tópico. Rev Soc Esp Dolor. 2019;26:253	Por tipo de estudio: carta al director
Banco de Preguntas Preevid	Uso tópico, del sevoflurano en heridas crónicas. Biblioteca virtual Murciasalud; 2018. Disponible en: http://www.murciasalud.es/preevid/22279	Por tipo de estudio: revisión no publicada
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. Madrid: UCM; 2018	Duplicado (tesis doctoral publicada como artículo)
Rueda-Martínez 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 (Larchmt). 2014;15:843-6.	Tipo de intervención: no úlcera o herida crónica
Martínez Pizarro	Sevoflurano tópico para reducir el dolor en las úlceras. Enferm Dermatol. 2020;14:71-2	Por tipo de estudio: carta al director
Fernández et al.	Uso de Sevoflurano Tópico en Pacientes con Úlceras Vasculares Crónicas. Madrid: Editorial Académica Española; 2017	Por tipo de estudio: libro basado en tesis doctoral
Fernández-Ginés	Utilización de Sevoflurano tópico en pacientes con úlceras vasculares crónicas. Tesis doctoral. Granada: Universidad de Granada; 2019	Duplicado (tesis doctoral basada en 8 artículos publicados)
Fernández-Ginés et al.	Pain management & opioid dose reduction with topical sevoflurane instillations in intractable venous ulcers: a case report. Citado en: Utilización de Sevoflurano tópico en pacientes con úlceras vasculares crónicas. Tesis doctoral. Granada: Universidad de Granada; 2019	No encontrado
Lafuente-Urrez et al.	Sevoflurane: a valid alternative for the treatment of vascular ulcers? Actas Dermosifiliogr. 2014;105:202-3	Por tipo de estudio: carta al director
Padilla del Rey et al.	Analgesic effect of topical sevoflurane on painful diabetic foot ulcer. Pain Practice. 2016. WIP16-045	Por tipo de estudio: comunicación a congreso
Pardo et al.	Efecto analgésico local de sevoflurano irrigado tópicamente sobre úlceras venosas dolorosas. 17ª Reunión Anual ESRA. España. Barcelona, 5-7 de octubre de 2011.	Por tipo de estudio: comunicación congreso
Saus Ortega et al.	Empleo de sevoflurano de forma tópica como analgésico en curas de heridas crónicas de origen vascular. Resultados preliminares. XXVII Congreso Nacional de Enfermería vascular y heridas. España. Castellón, 4-5 de junio de 2015. Disponible en: https://aeevh.org/congreso/xxvii-congreso-nacional-enfermeria-vascular-castellon-2015/	Por tipo de estudio: comunicación a congreso
Fernández-Ginés et al.	Reply: to Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane by Imbernón et al. Int Wound J. 2017;14:591	Por tipo de estudio: carta al director
Quintana-Castanedo et al.	Ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. Int Wound J. 2019;1-3	Por tipo de estudio: carta al director
Purcell et al.	Topical Analgesic and Local Anesthetic Agents for Pain Associated with Chronic Leg Ulcers: A Systematic Review. Adv Skin Wound Care. 2020;33:240-51	Por tipo de resultado: no incluye el uso de sevoflurano
Coca Alves	Efectividad del sevoflurano como analgésico tópico en heridas crónicas. Proyecto tesina máster. Santander: Universidad de Cantabria; 2020	Por tipo de estudio: proyecto de trabajo fin de máster

de la excitabilidad bacteriana, lo que favorece la cicatrización al reducir la colonización bacteriana, el mal olor y el exceso de exudado en las úlceras. Sin embargo, no existe evidencia clara de que reduzca significativamente la carga bacteriana.

Efecto procicatrizante

En el estudio de Imbernón-Moya et al.[27], se observó que entre el 7.º y 12.º días de aplicación tópica de sevoflurano, hubo una disminución significativa ($p < 0{,}001$) en el tamaño y profundidad de una úlcera venosa, lo que sugiere un efecto potenciador de la epitelización. De forma similar, Fernández-Ginés et al.[28] reportaron una mejora progresiva en la cicatrización de úlceras vasculares, con una mejoría del 15% a los 30 días y del 51% a los 90 días ($p < 0{,}001$). En el estudio de Gencay[12] también se observó una reducción del 42% en el tamaño de una úlcera venosa en 30 días.

Este efecto procicatrizante parece explicarse por estudios experimentales *in vitro* en ratas, en los que se observó un cambio en la síntesis de colágeno y un efecto vasodilatador del sevoflurano, que mejora la microcirculación, favoreciendo la epitelización e inhibiendo la inflamación[54,55]. Por otro lado, el estudio de Selva et al.[42] sugirió una mejoría progresiva en la cicatrización, aunque no estadísticamente significativa. De manera similar,

4 revisiones recientes[4,33,41,43] concluyeron que, aunque el sevoflurano tópico tiene un efecto procicatrizante, la evidencia disponible no es suficiente para confirmar su efectividad en este aspecto.

Efectos secundarios y tolerancia

En el estudio de Imbernón-Moya et al.[9], con 30 pacientes, se observó que la irrigación tópica de 1 ml/cm^2 de sevoflurano líquido presentó un rango de seguridad aceptable, con efectos adversos locales leves como prurito, eritema y calor en la zona de la lesión. En el estudio de Martínez-Monsalve et al.[34], con 152 pacientes, los principales efectos adversos fueron prurito leve en el borde de la herida (34% de los casos) y dolor de rebote (7%).

La revisión de Gerónimo-Pardo y Cortiñas-Sáenz[31], sobre la eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas, considera su aplicación tópica como segura. Según esta revisión, no se excede la dosis de 20 ml, límite para evitar efectos sistémicos como la hipnosis terapéutica[56-58]. Además, se describen efectos locales, como prurito circundante a la piel, generalmente bien tolerados. A pesar de la falta de ensayos clínicos que evalúen la toxicidad en el lecho de las lesiones, no se han documentado efectos adversos significativos ni empeoramiento de heridas, incluso en casos de infecciones graves.

En los estudios de Imbernón-Moya et al.[7] y Fernández-Ginés et al.[43], tras 7 años de experiencia, se concluye que los efectos secundarios del sevoflurano tópico son solo locales, leves y transitorios, y disminuyen con el tiempo sin requerir tratamiento adicional. Los efectos más comunes incluyen prurito, eritema, irritación y ardor, que se resuelven espontáneamente o con el uso ocasional de emolientes.

A tenor de la bibliografía revisada, cabe reseñar que la alta seguridad clínica que se le confiere al sevoflurano por vía tópica en los diferentes estudios de casos clínicos, se basa exclusivamente en el uso "intencionado" o no sobre lesiones cutáneas crónicas, principalmente de etiología vascular, debido a que estas presentan un importante deterioro y una insuficiencia de la perfusión sanguínea que rodea a este tipo de lesiones, por lo que es factible presuponer que las tasas de toxicidad por absorción del sevoflurano en el sistema circulatorio serán bajas; así como la infrecuencia de posibles eventos adversos de tipo sistémico por su uso tópico. A falta de estudios que incluyan una evidencia contrastada, parte de las especulaciones y suposiciones acerca de la seguridad del sevoflurano derivan de estudios con sustancias similares como el éter y su aplicación en heridas, que sí ha sido demostrada[56-58]; además, se sabe que la molécula del sevoflurano es poco soluble en sangre[59], por lo que la toxicidad orgánica sería mínima.

Exposición ocupacional

Imbernón-Moya et al.[7], en una revisión sobre la técnica del uso del sevoflurano tópico en úlceras crónicas, así como la revisión de Fernández-Ginés et al.[43], basada en la experiencia adquirida tras 7 años y 70.000 dosis administradas, describen posibles efectos secundarios por incorrecta manipulación de dicho fármaco para el profesional sanitario que lo administra. Entre los síntomas y signos más comunes están alteraciones neurológicas como malestar general, mareo, náuseas y cefalea de distinta intensidad. Aunque dicha exposición ocupacional "accidental" suele ser infrecuente, podrían darse si no se toman las medidas de comprobación oportunas, lo que favorecería el riesgo de producir una contaminación ambiental ocasional secundaria a la vaporización del sevoflurano durante su aplicación.

El ensayo piloto experimental de Fernández-Ginés et al.[35], es por ahora el estudio más fiable sobre este tema. Dicho estudio tenía como objetivo principal evaluar la exposición laboral asociada a la aplicación de sevoflurano tópico en heridas dolorosas crónicas. Para ello, tomó como modelo de referencia una sala de curas sin ventanas con entorno ambiental monitorizado, con 4 pacientes voluntarios con úlceras vasculares que precisaban 20 ml de sevoflurano líquido por cada una, se contó con la colaboración de una enfermera como profesional expuesto y un tiempo de duración estandarizado de 20 min de exposición. Las mediciones ambientales se realizaron desde diferentes lugares estratégicos, en el caso de la enfermera se tomaron muestras desde 4 puntos de referencia colocados en su bata de trabajo (cerca de la zona de respiración), con dosímetros personales específicos para medir el vapor de sevoflurano en el ambiente. Los resultados del ensayo demostraron que no hay exposición significativa en el entorno inmediato del paciente. En el caso de la enfermera, la exposición varió desde 2,86 hasta 9,12 partes por millón-media ponderada de tiempo, siendo una exposición baja, aplicando los estándares europeos (valor medio de 10 ppm [partes por millón]). Por otro lado, la presencia de olor a sevoflurano en la sala fue evidente, pero este hecho no causó alteraciones neurológicas a ninguno de los presentes.

Los datos del estudio anterior se deben considerar con prudencia, aunque sí son esperanzadores para seguir esta línea de investigación. Entre sus limitaciones está utilizar un modelo simulado y un patrón de valores de referencia conservador, así como indicar que la muestra no es significativa al ser un estudio piloto.

A tenor de la investigación aquí revisada[7,35,43], se comprueba la existencia de riesgo potencial a exposición ambiental por uso directo (administración) de sevoflurano en heridas, el peligro es directamente proporcional a la distancia a la que se encuentre el profesional del foco de aplicación del fármaco, y hay que tener en cuenta el sistema de recirculación del aire que posea el lugar. A su vez, debido al aumento emergente del uso sevoflurano tópico como práctica rutinaria en la curación de úlceras tórpidas, el número de profesionales sanitarios expuestos aumentaría considerablemente, por ello parece necesario empezar a conocer los riesgos ocupacionales y medioambientales (el sevoflurano causa efecto invernadero)[60] derivados de su uso clínico, pero que actualmente es un tema poco estudiado[61-63].

Complementariamente, haría falta una normativa de consenso que regule los límites de seguridad y salud laboral a su exposición. España no cuenta con una regulación propia, aunque tiene determinado el riesgo ocupacional como gas anestésico[64]. Igual que otros países europeos[65-67] y EE. UU.[68], hay estudios sobre los límites de exposición ambiental por uso del sevoflurano como anestésico, aunque se aprecia cierta variabilidad al no darse una estandarización de consenso; los límites propuestos varían desde 5 a 20 ppm para una jornada laboral de 8 h. Pero en general, hasta donde sabemos, actualmente no hay valores límite umbral presentes para el sevoflurano u otros gases anestésicos halogenados[69].

Por otro lado, todavía no hay estandarizado un protocolo clínico y/o estudio sobre la toxicidad farmacológica que evidencie la bioseguridad clínica para el paciente o las lesiones a tratar. Por el momento, la aplicación de 1 ml/cm^2 de sevoflurano irrigado en el lecho de la lesión, teniendo en cuenta la extensión de la úlcera y no sobrepasando los 20 ml, le confiere cierto margen de seguridad, y son habituales efectos locales como un intenso prurito en la piel perilesional y una sensación diatérmica en la zona del lecho ulceral, que desaparecen al cabo de un breve período sin mayores consecuencias para el paciente. Aun así, la toxicidad por vía tópica del sevoflurano en úlceras cutáneas no ha sido todavía evaluada; aunque se presupone que, al tratarse de úlceras crónicas con un severo deterioro del flujo sanguíneo, su absorción debería ser de muy baja toxicidad, ya que se aprecia clínicamente que las lesiones mejoran al cabo de unas semanas, incluso las muy infectadas.

Finalmente, la irrigación directa de sevoflurano líquido en estado puro en úlceras y heridas no está exenta de riesgos profesionales y medioambientales, y se aprecia una tasa de riesgo de exposición ocupacional muy

particular y diferente al de su uso como anestésico general. Por tanto, se recomienda que este producto se aplique por personal competente y formado en su uso, además de instaurar medidas de seguridad ambiental en la zona de curas. Ponemos énfasis en que este tema debería ser prioritario ya que, actualmente, está poco estudiado y la frecuencia de su uso va en aumento, con el considerable riesgo para la salud del profesional que lo administra.

Para paliar parte de estos problemas asociados a la exposición ocupacional, en una reciente publicación de Fernández-Ginés et al[43] se describen nuevas formulaciones farmacológicas como el caso del sevoflurano en gel al 0,5% o lo que le confiere propiedades para usar en piel intacta, con menos efectos secundarios y ampliar su uso a otras lesiones dolorosas, ya sean reumatológicas, traumáticas o dermatológicas. Por otro lado, también se está experimentando con la formulación del sevoflurano encapsulado en microesferas bioadhesivas para su liberación gradual en el lecho de la úlcera o herida, y evitar así los efectos sobre la piel periulceral.

Limitaciones

En cuanto a las limitaciones, inicialmente, esta revisión sistemática buscó evaluar la mayor parte de la literatura disponible sobre el tema, incluyendo las principales bases de datos de ciencias de la salud que representan la producción biomédica. Sin embargo, se excluyó la literatura gris, como comunicaciones científicas, cartas al director, editoriales y trabajos académicos, debido a la falta de un criterio de calidad recomendado. Aunque se reconoce que una parte significativa de la bibliografía también se difunde a través de este formato, lo que podría haber dejado fuera información relevante. Para minimizar las limitaciones de los artículos seleccionados y el sesgo metodológico, se filtraron las publicaciones a través de un *checklist* de lectura crítica validado, en función del tipo de estudio, con el fin de evaluar su relevancia. Asimismo, para reducir el sesgo de información, se llevó a cabo una exhaustiva selección, incluyendo únicamente los estudios que reportaron resultados relevantes para debatir y reflexionar desde el enfoque de la práctica basada en la evidencia.

CONCLUSIONES

Los estudios publicados sobre eficacia y seguridad del uso del sevoflurano tópico (líquido) en úlceras cutáneas sigue siendo de baja calidad y su recomendación es débil, por lo que sus evidencias se deben tomar de forma cautelosa y proceder clínicamente a usarlo bajo la premisa de "uso compasivo", además de emplearlo en condiciones específicas (local ventilado) por personal experto o entrenado. La aplicación terapéutica debe darse específicamente en úlceras cutáneas crónicas refractarias a analgesia habitual o en úlceras con evolución tórpida sin posibilidad de revascularización. Las líneas de experimentación con nuevas formulaciones farmacológicas del sevoflurano en formato gel y en microesferas resultan prometedoras para su uso rutinario de cara al futuro ■

Conflicto de intereses
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, y no haber recibido financiamiento externo para llevar a cabo la presente revisión sistemática de alcance.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rumbo-Prieto JM, Romero-Martín M, Bellido-Guerrero D, Arantón-Areosa L, Raña-Lama CD, Palomar-Llatas F. Evaluación de las evidencias y calidad de las guías de práctica clínica sobre deterioro de la integridad cutánea: úlceras y heridas crónicas. Anales Sis San Navarra. 2016;39:405-15.
2. Palomar-Llatas F. Evolución de la cura tópica en úlceras y heridas con diferentes tratamientos. Estudio comparativo de casos clínicos. Tesis foctoral. Valencia: Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir»; 2010.
3. Esperón Güimil JA, Loureiro Rodríguez MT, Antón Fuentes VM, Rosendo Fernández JM, Pérez García JM, Soldevilla Agreda JJ. Variabilidad en el abordaje de las heridas crónicas: ¿Qué opinan las enfermeras? Gerokomos. 2014;25:171-7.
4. García Meana JF. Utilización del sevoflurano de forma tópica en úlceras de la extremidad inferior: revisión sistematizada. Gerokomos. 2020;31:119-24.
5. Ginés F, Dámaso F. Utilización de Sevoflurano tópico en pacientes con úlceras vasculares crónicas. Tesis doctoral. Granada: Universidad de Granada; 2019.
6. Amores Valenciano P, Navarro Carrillo A, Romero Cebrián MA, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate de dolor refractario en úlceras venosas crónicas. Emergencias. 2018;30:138.
7. Imbernón-Moya A, Frutos JO, Sanjuan-Álvarez M, Portero-Sanchez I. Sevoflurano tópico previo a la limpieza de úlceras cutáneas dolorosas. Actas Dermosifiliogr. 2018;109:447-8.
8. Navarro-Buendía GA, Satorres-Pérez M, Jiménez-Ruíz L. Efectos del Sevoflurano tópico en úlceras vasculares. A propósito de un caso. Hosp Domic. 2020;4:95-100.
9. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Pain, quality of life, and functional capacity with topical sevoflurane application for chronic venous ulcers: A retrospective clinical study. EJVES Short Reports. 2017;36:9-12.
10. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Navajas-Gómez de Aranda A, Morales-Molina JA, Fernández-Sánchez C, et al. Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. Int Wound J. 2020;17:83-90.
11. 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;14:1388-90.
12. Gencay I. Topical sevoflurane: An alternative treatment for pressure ulcers. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29:S92-4.
13. Martínez Pizarro S. Sevoflurano tópico para reducir el dolor en las úlceras. Enferm Dermatol. 2020;14:71-2.
14. Banco de Preguntas Preevid. Uso tópico del sevoflurano en heridas crónicas. Murciasalud, 2018. Disponible en: http://www.murciasalud.es/ preevid/22279
15. Fernández-Ginés FD. Utilización de Sevoflurano tópico en pacientes con úlceras vasculares crónicas. Tesis doctoral. Granada: Universidad de Granada; 2019.
16. Imbernón Moya A. 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. Madrid: UCM; 2018.
17. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin. 2010;135:507-1.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5:210.
19. Aromataris E, Munn Z. Adelaida: JBI Manual for evidence synthesis. JBI; 2020.
20. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. En: Aromataris E, Munn Z, editors. Adelaida: JBI manual for evidence synthesis. JBI; 2020. p. 177-217.
21. Munn Z, Barker T, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evid Synth. 2020;18:2127-33.
22. Munn Z, Aromataris E, Tufanaru C, Stern C, Porritt K, Farrow J, et al. The development of software to support multiple systematic review types. The Joanna Briggs Institute System for the Unified Management, Assessment and Review of Information (JBI SUMARI). Int J Evid Based Healthc. 2019;17:36-43.
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
24. Martínez-Monsalve A, Gerómimo-Pardo M. Sevoflurano como analgésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. Heridas Cicatriz. 2011;2:46-9.
25. Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous leg ulcer with intractable pain. Phlebologie. 2011;40:95-7.
26. Gerónimo-Pardo M, Martínez Serrano M, Martínez Monsalve A, Rueda Martínez JL. Usos alternativos del sevoflurano. Efecto analgésico tópico. Rev Elect AnestesiaR. 2012;4.
27. Imbernón-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.
28. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, De Aranda AN-G, 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:e176-82.
29. 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. 2017;24:104-8.
30. Imbernón-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;68:830-5.
31. Gerónimo-Pardo M, Cortiñas Sáenz M. Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas. Rev Soc Esp Dolor. 2018;25:106-11.
32. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Saénz M, Navajas-Gómez De Aranda A, Navas-Martínez MDC, Morales-Molina JA, Sierra-Garciá F, et al. Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: A case report. Eur J Hosp Pharm. 2019;26:229-32.
33. López-Riascos SD, Rivas-Ramírez C, Carrillo-Torres O. Sevoflurano aplicado localmente: Una alternativa analgésica y terapéutica en úlceras cutáneas crónicas de difícil manejo. Rev Mex Anestesiol. 2019;42:268-74.

34. 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;69:1532-7.
35. Fernández-Ginés D, Selva-Sevilla C, Cortiñas-Sáenz M, Gerónimo-Pardo M. Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds. Med Lav. 2019;110:363-71.
36. Gerónimo-Pardo M, Jiménez Roldán C. Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico. Act Farmacol Terap. 2019;17:131-3.
37. 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;31:268-70.
38. Hidalgo-Doniga C, Lopez-Lopez C, Pajero Otero V, García Manzanares ME, Collados-Gómez L, Zaragoza-García I, et al. Use of topical sevoflurane in pressure ulcer treatment in a double-lung transplant patient. J Tissue Viability. 2021;30:124-7.
39. 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. 2022;12: e192-3.
40. Pinar-Sánchez J, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate para paciente frágil afecta de úlceras crónicas en piernas con dolor refractario y sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* sensible. Caso clínico. Med Paliat. 2020;27:141-5.
41. Aranke M, Pham CT, Yilmaz M, Wang JK, Orhurhu V, An D, et al. Topical sevoflurane: A novel treatment for chronic pain caused by venous stasis ulcers. Anesth Pain Med. 20221;11:e112832.
42. Selva-Sevilla C, Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Gerónimo-Pardo M. Cost-effectiveness analysis of domiciliary topical sevoflurane for painful leg ulcers. PLoS One. 2021;16:e0257494.
43. Fernández-Ginés FD, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Topical sevofluran: a galenic experience. Farm Hosp. 2021;45:277-81.
44. Skouteri I, Staikou C, Sarantopoulos C, Siafaka I, Fassoulaki A. Local application of halothane, isoflurane or sevoflurane increases the re-sponse to an electrical stimulus in humans. Acta Anaesthesiol Belg. 2007;58:169-75.
45. Fassoulaki A, Skouteri I, Siafaka I, Sarantopoulos C. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. Can J Anaesth. 2005;52:951-7.
46. Obi T, Takatsu M, Yamazaki K, Kuroda R, Terada T, Mizoguchi K. Con-duction velocities of Adelta-fibers and C-fibers in human peripheralnerves and spinal cord after CO_2 laser stimulation. J Clin Neurophys. 2007;24:294-7.
47. Matute E, Rivera-Arconada I, Lopez-Garcia JA. Effects of propofoland sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurones and nociceptive reflexes in vitro. Br J Anaesth. 2004;93:422-7.
48. Martínez M, Gerónimo M, Crespo MD. Actividad bactericida del sevoflurano frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. En: XIII Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Libro de comunicaciones; 2009. p. 120-1. Póster. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6317072
49. Martínez-Serrano M, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Crespo-Sánchez MD. Antibacterial effect of sevoflurane and isoflurane. Rev Esp Quimioter. 2017;30:84-9.
50. 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:e1-5.
51. 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;15:843-6.
52. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N, Von Hehn CA, Zhao F, Tran J, et al. Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. Nature. 2013;501:52-7.
53. McDowell TS, Pancrazio JJ, Barrett PQ, Lynch C 3rd. Volatile anesthetic sensitivity of T-type calcium currents in various cell types. Anesth Analg. 1999;88:168-73.
54. Lee HJ, Kwon JY, Shin SW, Baek SH, Choi KU, Jeon YH, et al. Effects of sevoflurane on collagen production and growth factor expression in rats with an excision wound. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:885-93.
55. 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. Anesthesiology. 2000;92:1441-53.
56. Waterhouse HF. A Report on the employment of ether in surgical therapeusis, with special reference to its use in septic peritonitis, pyogenic arthritis, and gunshot wounds. Br Med J. 1915;1:233-7.
57. Livingstone J. Ether as a disinfectant. Br Med J. 1915;1:398.
58. Distaso A, Bowen TR. Auto-disinfection of wounds by the use of ether solution. Br Med J. 1917;1:259-61.
59. Shityakov S, Puskás I, Pápai K, Salvador E, Roewer N, Förster C, et al. Sevoflurane-sulfobutylether-ß-cyclodextrin complex: Preparation, characterization, cellular toxicity, molecular modeling and blood-brain barrier transport studies. Molecules. 2015;20: 10264-79.
60. Sulbaek Andersen MP, Sander SP, Nielsen OJ, Wagner DS, Sanford TJ Jr, Wallington TJ. Inhalation anaesthetics and climate change. Br J Anaesth. 2010;105:760-6.
61. 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;5:1-7.
62. Accorsi A, Valenti S, Barbieri A, Raffi GB, Violante FS. Proposal for single and mixture biological exposure limits for sevoflurane and nitrous oxide at low occupational exposure levels. Int Arch Occup Environ Health. 2003;76:129-36.
63. Exner M, Bhattacharya S, Gebel J, Goroncy-Bermes P, Hartemann P, Heeg P, et al. Chemical disinfection in healthcare settings: critical aspects for the development of global strategies. GMS Hyg Infect Control. 2020;15:Doc36.
64. Guardino-Solá X, Rosell-Farrás MG. NTP 606: Exposición laboral a gases anestésicos. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2001. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/326775/ntp_606.pdf/2c8f0378-0e37-48b0-a2a1-5ce1e608638c
65. European Commission. Occupational health and safety risks in the healthcare sector. Guide to prevention and good practice. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2011. p. 243-5.
66. Arbeidstilsynet. Grunnlag for fastsettelse av administrative norm for sevofluran. Norway: Arbeidstilsynet; 2010. Disponible en: https://www.arbeidstilsynet.no/contentassets/44b12ff8f7dd4dfb882a2a19c05144ab/sevofluran--grunnlag-for-fastsettelse-av-administrativ-norm-2010.pdf
67. Thoustrup Saber A, Sørig Hougaard K. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals: 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane. Swedish: Arbete och Hälsa, University of Gothenburg; 2009.
68. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Waste anesthetic gases occupational hazards in hospitals. USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
69. Charlier B, Coglianese A, De Rosa F, De Caro F, Piazza O, Motta O, et al. Chemical risk in hospital settings: Overview on monitoring strategies and international regulatory aspects. J Public Health Res. 2021;10:1993.