



NOTA CLÍNICA

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

Juana Pinar Sánchez¹ y Manuel Gerónimo-Pardo^{2*}

¹Unidad de Cuidados Paliativos, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Hellín. Albacete, España. ²Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España

Recibido el 8 de diciembre de 2019

Aceptado el 17 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Anciano frágil, úlcera de la pierna, dolor intratable, infección de heridas, cicatrización de heridas, sevoflurano, administración tópica, analgésicos no narcóticos, antimicrobianos locales, Atención Primaria de salud.

Resumen

Una paciente frágil afecta de úlceras crónicas en piernas sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* sensible, y causantes de dolor somático y neuropático refractario a los analgésicos sistémicos, aceptó ser tratada con sevoflurano tópico como terapia fuera de indicación. La primera irrigación se siguió de un control completo e inmediato del dolor que persistía entre las irrigaciones diarias, por lo que la paciente pudo descansar y dormir ya desde el primer día. Los cultivos del exudado de las heridas tomados al cuarto día de tratamiento con sevoflurano ya resultaron negativos. Al alta hospitalaria tres semanas después la herida izquierda estaba ya cerrada y la derecha cerró dos semanas después aplicando sevoflurano como tratamiento extrahospitalario. El sevoflurano ejerció efectos analgésico, antimicrobiano y cicatrizante, sin efectos adversos severos, por lo que aparece como una nueva estrategia de futuro muy interesante para el ámbito de los cuidados paliativos.

*Autor para correspondencia:

Manuel Gerónimo Pardo

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. c/ Hermanos Falco, n.º 37. 02006, Albacete, España

Correo electrónico: sergepu@hotmail.com

DOI: [10.20986/medpal.2020.1130/2019](https://doi.org/10.20986/medpal.2020.1130/2019)

1134-248X/© 2020 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Frail elderly, leg ulcer pain, intractable, wound infection, wound healing, sevoflurane, topical administration, analgesics, non-narcotic, local anti-infective agents, primary health care.

Abstract

A frail patient was suffering from chronic leg ulcers superinfected by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and sensitive *Pseudomonas aeruginosa*, and causing severe somatic and neuropathic pain, which was refractory to conventional systemic analgesics. The patient accepted to be treated with topical sevoflurane as off-label treatment. Pain completely disappeared after the first irrigation with sevoflurane and the analgesic effect persisted between daily irrigations, so that the patient could regain night resting. Cultures of the ulcer exudate taken after 4 days with sevoflurane yielded negative results. The patient was discharged 3 weeks later with the left ulcer healed; the right ulcer healed after 2 more weeks of outpatient treatment with sevoflurane. Therefore, sevoflurane caused analgesic, antimicrobial, and pro-healing effects without noticeable adverse effects, making this new alternative very promising for the care of palliative patients.

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(2):141-145

Introducción

Las heridas crónicas de etiología vascular representan un problema de salud en pacientes añosos por la suma de varios factores. Suelen ser heridas dolorosas de difícil curación que permanecen abiertas durante largos periodos de tiempo, lo cual facilita que se compliquen por infecciones de repetición; a su vez, las infecciones aumentan el dolor basal. Precisamente el dolor causado por la herida es el síntoma que más repercusión tiene en la merma de calidad de vida de estos pacientes¹. La base del tratamiento analgésico la representan los antiinflamatorios no esteroideos y los opioides, y ambas familias asocian potencial para causar efectos adversos, especialmente cuando se trata de pacientes frágiles². El problema de los efectos adversos de los analgésicos sistémicos podría paliarse con el desarrollo de analgésicos tópicos eficaces para controlar el dolor habitual.

El anestésico general sevoflurano ha sido empleado con éxito para controlar el dolor habitual de heridas crónicas, incluso ante heridas causantes de dolor refractario a los analgésicos habituales³⁻⁶ y también el dolor incidental asociado a la cura de la herida⁷. Además, se ha mostrado efectivo como tratamiento antibacteriano tópico^{8,9}, incluso en pacientes con heridas infectadas por gérmenes resistentes a antibióticos habituales^{10,11}, y también se ha sugerido que puede favorecer la cicatrización de heridas crónicas^{12,13}, y todo ello con un perfil de seguridad muy elevado. Por tanto, esta nueva indicación del sevoflurano puede ser muy útil para el manejo de heridas complejas en pacientes frágiles.

Caso clínico

Se trataba de una mujer de 88 años diabética e hipertensa que era seguida por el Servicio de Cirugía Vascular

por úlceras vasculares crónicas en miembros inferiores de 2 años de evolución debidas a insuficiencia vascular y linfedema crónico. Estas úlceras eran causantes de dolor crónico intenso de características somáticas y neuropáticas, tanto de reposo como incidental durante las curas, y afectaban negativamente a su calidad de vida por ser invalidantes e interferir con el reposo nocturno. Además, la paciente había sido ingresada en varias ocasiones para recibir antibioterapia prescrita por la Unidad de Enfermedades Infecciosas debido a infecciones de repetición de dichas úlceras causadas por diversos gérmenes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aerococcus urinae*, y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM]).

En las últimas semanas las úlceras se habían tornado más dolorosas a pesar del empleo de analgésicos sistémicos (metamizol 1725 mg/d, gabapentina 600 mg/d, amitriptilina 20 mg/d y parche transdérmico de fentanilo 25 µg/h cada 72 h); habían aumentado de tamaño, presentaban aspecto eritematoso, y había aumentado el exudado de aspecto verdoso. Como consecuencia de ello, en la última semana la paciente estaba postrada en cama con tendencia a la somnolencia y gran deterioro funcional por el que precisaba ayuda para todas las actividades diarias. En las últimas 24 horas el cuadro se complicó con agitación y desorientación nocturna y rechazo del alimento, por lo que finalmente la familia solicitó atención urgente.

A la exploración la paciente presentaba regular estado general y estaba muy somnolienta pero, a pesar de ello, refería sufrir dolor muy intenso (10 puntos sobre 10 en la escala numérica del dolor [EN]).

La pierna izquierda presentaba varias úlceras con fibrina, de unos 8 x 10 cm en conjunto (Figura 1A), mientras que la pierna derecha presentaba una úlcera circunferencial de unos 16 cm con exudado verdoso, del que se tomó muestra para cultivo (Figura 1B). Los resultados de la analítica urgen-

te no eran sugerentes de infección sistémica (leucocitos: 4200 cel/mm³, proteína C reactiva: 12,4 mg/l), pero existía afectación renal (creatinina: 2,28 mg/dl) que fue atribuida al proceso infeccioso.

El manejo inicial del dolor consistió en rotación de opioides mayores desde fentanilo a morfina intravenosa (2 mg/8 h). Con este cambio se logró cierta mejoría en el dolor basal de componente somático (EN = 4) y reducción de la somnolencia, pero seguía precisando rescates analgésicos durante las curas (2 mg extra de morfina) y el componente de dolor neuropático persistía elevado (EN = 8) e interfería el reposo nocturno.

La antibioterapia empírica se había comenzado con vancomicina, dado el antecedente de infección por SARM, pero fue modificada a trimetoprim-sulfametoxazol e imipenem tras conocer el resultado del cultivo del exudado (abundante *Pseudomonas aeruginosa* sensible a piperacilina, ceftazidima, cefepima, imipenem, gentamicina, amikacina; y abundante SARM (infecciones por estafilococo aureus resistente a meticiclina) sensible a gentamicina, amikacina, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, rifampicina, vancomicina, teicoplanina). La situación clínica y analítica fue empeorando y a las 72 h de comenzado este nuevo tratamiento la paciente

presentaba tendencia a la oliguria, aumento de la creatinina plasmática (3,45 mg/dl), elevación de proteína C reactiva (16 mg/l) y leucocitosis leve (11.500 leucocitos/mm³, con 86,5 % neutrófilos).

Ante esto, se decidió tratar las heridas con sevoflurano tópico con intención analgésica y antimicrobiana. La paciente y la familiar autorizaron por escrito este tratamiento fuera de indicación tras ser debidamente informadas. El tratamiento consistió en irrigaciones diarias con un total de 20 ml de sevoflurano que se aplicaban cuidadosamente a baja presión a través de una aguja subcutánea con el objetivo de respetar los bordes de las heridas, las cuales eran cubiertas posteriormente con una gasa húmeda para minimizar la volatilización ambiental inmediata. Como medidas de precaución básicas toda esta manipulación se realizaba con guantes; además, el tratamiento se realizaba en una habitación bien ventilada y tanto el personal que realizaba las curas como la paciente portaban mascarilla facial quirúrgica.

Desde el punto de vista analgésico la respuesta clínica fue excepcionalmente favorable. La eficacia analgésica fue completa (EN = 0) y a los pocos segundos de comenzar la irrigación de las heridas, y persistió hasta la nueva aplicación del día siguiente. La paciente pudo dormir libre de dolor ya desde este primer día, y se pudieron suspender todos los analgésicos sistémicos, incluso los rescates de morfina, pues aplicando sevoflurano las curas tampoco eran dolorosas.

Desde el punto de vista antimicrobiano la respuesta también fue muy favorable. Desde la primera aplicación de sevoflurano se redujo notablemente la cantidad emitida del exudado, que pasó a ser seroso, y a los 4 días se remitió una nueva muestra para cultivo, que posteriormente resultó negativo. Para cuando llegó el resultado del cultivo la oliguria había cedido y las alteraciones analíticas se habían normalizado (creatinina: 1,03 mg/dl, leucocitos: 7400 cel/mm³, proteína C reactiva: 2,6 mg/l) y se decidió suspender el tratamiento con imipenem más trimetoprim/sulfametoxazol (ciclo de 12 días).

La evolución desde el punto de vista de la cicatrización también fue muy favorable, pues fue dada de alta a los 21 días de iniciarse el sevoflurano con la úlcera de la pierna izquierda completamente cerrada (Figura 2A) y la de la pierna derecha notablemente reducida de tamaño (Figura 2B); esta herida cerró tras 15 días más de tratamiento ambulatorio con sevoflurano realizado en su centro de atención primaria.

A nivel de seguridad el sevoflurano fue muy bien tolerado, pues la paciente refirió como único efecto adverso una sensación urente en la piel perilesional leve y transitoria, pero ni la paciente ni el personal sanitario aquejaron sintomatología sugerente de efectos adversos sistémicos atribuibles a sevoflurano.

Discusión

El ámbito de los cuidados paliativos puede verse muy beneficiado del reposicionamiento terapéutico del sevoflurano como fármaco para el tratamiento tópico de heridas crónicas complejas¹⁴.

Hay experiencias clínicas muy favorables con el empleo de sevoflurano tópico con intención principalmente analgésica.



Figura 1. Aspecto de las heridas al cuarto día de haber comenzado las aplicaciones de sevoflurano tópico. A: herida de pierna izquierda; B: herida de pierna derecha.

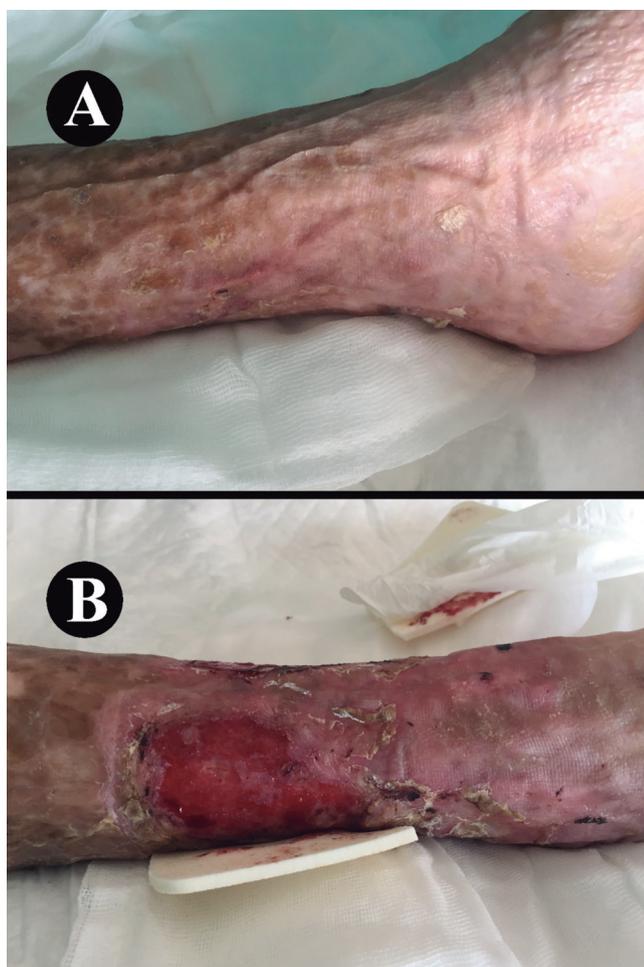


Figura 2. Aspecto de las heridas al alta, tras 21 días de tratamiento con sevoflurano tópico. A: herida de pierna izquierda cerrada por completo; B: herida de pierna derecha reducida notablemente de tamaño.

sica en pacientes oncológicos afectados de heridas dolorosas de origen vascular⁴ o tumoral¹⁵, pero también en pacientes añosos frágiles afectados de heridas complejas de distintas etiologías^{3,5}, incluso cuando el dolor asociaba componente neuropático⁶, como el que padecía nuestra paciente. Otra característica común a nuestra paciente fue la rapidez de acción, pues en todos estos casos el dolor quedó completamente controlado desde la primera aplicación de sevoflurano hasta el cierre de las heridas semanas^{3,6} o meses⁵ después, y esto permitió reducir o suspender los analgésicos sistémicos, lo que se siguió de la desaparición de sus efectos adversos asociados en los pacientes que los habían desarrollado^{5,6,14}. Aunque no fue formalmente documentado, es lógico suponer que la calidad de vida de estos pacientes mejoró. Y otra ventaja muy importante a considerar es que no se ha descrito dependencia o tolerancia asociado al empleo crónico de sevoflurano¹⁶. No se ha estudiado todavía el mecanismo farmacológico subyacente a este rápido e intenso efecto analgésico; en base a la rapidez de acción se ha postulado que podría estar mediado por bloqueo de los canales de sodio¹⁴.

Aunque menos frecuentemente, también se han comunicado resultados favorables tras su empleo tópico con intención antimicrobiana en heridas sobreinfectadas⁸, incluso ante gérmenes resistentes a antibióticos convencionales, como *P. aeruginosa* multirresistente^{10,17} o, como en el caso de nuestra paciente, por SARM¹¹. El mecanismo de acción antibacteriano tampoco ha sido estudiado formalmente, pero es plausible la propuesta de que actúa mediante disrupción de las envolturas celulares, ya que el sevoflurano es un disolvente orgánico¹⁸.

Por último, también ha sido empleado ocasionalmente como prociatrizante¹³. Se conoce que el sevoflurano ejerce efecto vasodilatador¹⁹, y es factible suponer que mediante su contacto directo con los vasos del lecho vascular estos se dilatan, permitiendo mayor aflujo de sangre a la herida¹³.

Obviamente, y como ejemplifica el caso descrito, estos tres efectos beneficiosos pueden aparecer simultáneamente, lo cual supone una gran ventaja terapéutica.

Referido a la seguridad de este tratamiento, la paciente solo refirió síntomas locales transitorios bien tolerados, pero no mostró ningún signo sugerente de haber sufrido algún efecto sistémico causado por el sevoflurano, lo cual era esperable porque hasta el momento no se ha comunicado ningún caso de toxicidad sistémica¹⁶. Lo previsible es que la absorción de sevoflurano o de cualquier otro fármaco desde el lecho de las heridas vasculares crónicas, como las que presentaba nuestra paciente, hasta la circulación venosa se realice lentamente debido precisamente a los problemas circulatorios que presenta la herida. En el caso específico del sevoflurano existe otro mecanismo adicional de seguridad que ha sido denominado primer paso pulmonar: a su paso por los capilares alveolares pulmonares difunde hacia el espacio aéreo alveolar, y de ahí es eliminado del organismo mediante exhalación¹⁶.

El sevoflurano es un fármaco de uso exclusivamente hospitalario pero, como en el caso de nuestra paciente, es factible organizar su empleo extrahospitalario; este concepto ha sido llevado al extremo, pues existe un programa de empleo en el que los mismos pacientes o sus familiares fueron instruidos para aplicarse el fármaco en su domicilio^{4,5,13,20}. Sin llegar a ese extremo, es evidente que el empleo de sevoflurano tópico por parte de las unidades de soporte domiciliario mejoraría la calidad de vida de estos pacientes al evitarles las molestias de los desplazamientos, por lo que supone una línea de acción futura muy interesante.

Conclusiones

En base a los resultados obtenidos, recomendamos valorar el empleo de sevoflurano tópico como terapia de rescate ante pacientes frágiles afectados de úlceras complejas que no evolucionan favorablemente con los tratamientos convencionales.

Conflicto de intereses

Juana Pinar Sánchez declara que no presenta ningún conflicto de intereses relevante en este artículo. Manuel Gerónimo-Pardo ha actuado como asesor científico para la empresa

Vapogenix Inc y ha recibido honorarios por conferencias de dicha compañía.

Fuentes de financiación

No existen fuentes de financiación públicas o privadas en la realización del presente estudio.

Bibliografía

- Green J, Jester R, McKinley R, Pooler A. The impact of chronic venous leg ulcers: a systematic review. *J Wound Care*. 2014;23:601-10.
- Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging*. 2013;8:37-46.
- 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.
- 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.
- 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.
- Padilla del Rey ML, Gerónimo Pardo M, García Fernández MR, Cartagena Sevilla J. Amputación por úlcera de pie diabético con dolor incoercible, evitada con sevoflurano tópico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2019;26:253.
- 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.
- 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.
- Losa-Palacios S, Achaerandio-de Nova A, Restrepo-Pérez M, Gerónimo-Pardo M. Uncooperative patient with an infected elbow osteosynthesis: alternative management with topical sevoflurane. *Wounds*. 2019;31:E68-E72.
- 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 sensitive *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15:843-6.
- Losa-Palacios S, Achaerandio-de Nova A, Gerónimo-Pardo M. Manejo multimodal conservador de material de osteosíntesis ante herida quirúrgica con sobreinfección polimicrobiana, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Caso clínico. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2020;64:125-9.
- Imbernon Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Healing of chronic venous ulcer with topical sevoflurane. *Int Wound J*. 2017;14:1323-6.
- 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*. En prensa.
- Gerónimo Pardo M, Jiménez Roldan C. Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2019;17:131-4.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Morales-Molina JA, Sierra-García F, et al. Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26:229-32.
- Gerónimo Pardo M, Cortiñas Sáenz M. Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25:106-11.
- Gencay I. Topical sevoflurane: an alternative treatment for pressure ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29:S92-94.
- 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.
- Thorlacius K, Bodelsson M. Sevoflurane promotes endothelium-dependent smooth muscle relaxation in isolated human omental arteries and veins. *Anesth Analg*. 2004;99:423-8.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Mateo-Carrasco H, Navajas-Gómez de Aranda A, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmena 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.