

Alba Gómez López

**Proyecto de investigación sobre el efecto analgésico y cicatrizante
del sevoflurano tópico en pacientes con úlceras venosas**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

dirigida por la Dra. Alba Roca

Máster en Investigación en Ciencias de la Enfermería



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

**Barcelona
2023**

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora, Alba, cuya guía, conocimiento y dedicación fueron fundamentales para el éxito de este trabajo. Su apoyo inquebrantable y sus valiosas sugerencias fueron clave para superar los este desafío. Estoy profundamente agradecida por su paciencia, amabilidad y compromiso durante todo el proceso.

También quiero agradecer de manera especial a mis amigos, cuyo apoyo incondicional y aliento constante fueron un motor inspirador en los momentos difíciles. Vuestra presencia, palabras de aliento y disposición para escucharme hicieron una diferencia significativa en mi trayectoria académica.

Finalmente, mi más profundo agradecimiento a mi pareja, Jordi. Tu comprensión y apoyo constante fueron fundamentales para mi bienestar emocional y para mantener mi motivación en todo momento.

A todos y cada uno de vosotros, mi gratitud infinita. Vuestra contribución ha dejado una huella imborrable en mi camino hacia la culminación de este máster.

ÍNDICE DE TABLAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE IMÁGENES.....	7
RESUMEN.....	10
1. INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN.....	12
2. ANTECEDENTES.....	14
3. MARCO TEÓRICO.....	20
3.1 ÚLCERAS VENOSAS EN LA HISTORIA.....	20
3.2 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD VENOSA CRÓNICA.....	23
3.2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS VENOSAS.....	23
3.2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS VENOSAS.....	24
3.2.3 CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.....	24
3.2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ÚLCERA VENOSA.....	25
3.2.5 MANEJO DE LA ÚLCERA VENOSA.....	26
3.2.6 VALORACIÓN DE LA CICATRIZACIÓN EN HERIDAS CRÓNICAS.....	26
3.2.7 COSTE ECONÓMICO DE LAS ÚLCERAS VENOSAS.....	27
3.3. CALIDAD DE VIDA.....	28
3.3.1 CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADO CON LA SALUD.....	28
3.3.2 CHARING CROSS VENOUS ULCER QUESTIONNAIRE.....	29
3.4 VALORACIÓN DEL DOLOR.....	30
3.4.1 DEFINICIÓN DEL DOLOR.....	30
3.4.2 EVALUACIÓN DEL DOLOR.....	30
3.4.3 INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DEL DOLOR.....	31
3.5.1 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS.....	34
3.5.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	36
3.5.2.1 TRATAMIENTO ANALGÉSICO SISTÉMICO: AINES.....	37
3.5.2.2 TRATAMIENTO ANALGÉSICO SISTÉMICO: OPIÁCEOS.....	37
3.5.2.3 TRATAMIENTO ANALGÉSICO TÓPICO: ANESTÉSICOS TÓPICOS.....	38
3.6 SEVOFLURANO.....	39
3.6.1 SEGURIDAD DEL SEVOFLURANO TÓPICO.....	41
3.6.1.1 EFECTOS SISTÉMICOS PARA EL PACIENTE.....	41
3.6.1.2 EFECTOS LOCALES PARA EL PACIENTE.....	41
3.6.1.3 EXPOSICIÓN AMBIENTAL LABORAL.....	41
3.6.1.4 TOXICIDAD MEDIOAMBIENTAL.....	42
3.6.2 EFECTOS DEL SEVOFLURANO.....	42
3.6.2.1 EFECTO VASODILATADOR.....	42
3.6.2.2 EFECTO BACTERICIDA.....	42
3.6.2.3 EFECTO CICATRIZANTE.....	43
3.6.2.4 EFECTO ANALGÉSICO.....	43
4. HIPÓTESIS.....	44
5. PREGUNTA PICO.....	44
6. OBJETIVOS.....	45

6.1 OBJETIVO GENERAL.....	45
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
7. METODOLOGÍA.....	46
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	46
7.2 ÁMBITO DE ESTUDIO.....	46
7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	47
7.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	48
7.5 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	49
7.5.1 VARIABLES DE DISTORSIÓN.....	50
7.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	51
8. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA A ESTUDIO.....	52
8.1 PROCESO FORMATIVO DEL EQUIPO INVESTIGADOR.....	52
8.2 TÉCNICA DE CURA CON SEVOFLURANO TÓPICO.....	53
8.2.1 PROTOCOLO DE CURA CON APLICACIÓN DEL SEVOFLURANO TÓPICO.....	54
8.3 ACTUACIÓN ANTE EVENTOS ADVERSOS.....	55
9. PLAN DE VISITAS DETALLADO Y RECOGIDA DE DATOS.....	57
9.1 PRIMERA VISITA.....	57
9.2 SEGUNDA VISITA.....	58
9.3 TERCERA VISITA.....	59
10. CRONOGRAMA DEL PROYECTO.....	61
11. PRESUPUESTO.....	62
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....	63
12.1 DECLARACIÓN DE HELSINKI.....	63
12.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	63
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	64
14. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	64
15. ANEXOS.....	65
16. BIBLIOGRAFÍA.....	81

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Descriptores DeCS y MeSH utilizados para la búsqueda en bases de datos.
- Tabla 2. Estrategias de Búsqueda con las diferentes ecuaciones de búsqueda utilizadas
- Tabla 3. Artículos seleccionados para la revisión.
- Tabla 4: Cronograma del proyecto
- Tabla 5. Variables independientes y dependientes.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Mapa Campus Hospital Universitario Vall d'Hebrón

Imagen 2. Algoritmo de recogida de datos

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CAM: Concentración Alveolar Mínimo

CCEE: Consultas Externas

CEAP: Clasificación de Enfermedad Venosa según características clínicas, etiología, anatómicas y patológicas

CIMA: Centro de Información de Medicamentos

CONSORT: CONSolidated Standards Of Reporting Trials

CV: Calidad de Vida

CVRS: Calidad de Vida relacionada con la Salud

CCVUQ: Charing Cross Venous Leg Ulcer Questionnaire

CEIC: comité ético de Investigación Clínica

DM: Diabetes Mellitus

EMLA®: Eutetic Mixture of Local Anesthetics

EWMA: European Wound Management Association.

EVA: Escala Visual Analogica

EVC: Enfermedad Venosa Crónica

HTA: Hipertensión Arterial

HTVA: Hipertensión Venosa Ambulatoria

HUVH: Hospital Universitario Vall d'Hebrón

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

IC: Intervalo de confianza

ICS: Instituto Catalán de Salud

ITB: Índice Tobillo-Brazo

IVC: Insuficiencia Venosa Crónica

MMII: Miembros Inferiores

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PPM: Partes por millón

RR: Riesgo relativo

SNS: Sistema Nacional de Salud

SVP: Sistema Venoso Profundo

SVS: Sistema Venoso Superficial

TC: Terapia Compresiva

UC: Úlcera cutánea

MMII: Miembros Inferiores
UV: Úlcera Venosa
UVC: Úlcera venosa crónica

RESUMEN

Introducción: La úlcera venosa es una patología crónica, que afecta aproximadamente a un 1-2% de la población mayor y adulta en los países desarrollados y requiere de unos costes elevados en recursos materiales, tiempo y humano debido a que son patología que conllevan tratamientos prolongados y variados. Se ha demostrado que el dolor es uno de los primeros síntomas que se manifiestan, y que condiciona el tratamiento de esta patología, además de verse afectados en otros ámbitos como en la calidad de vida. Numerosos estudios están estudiando el sevoflurano tópico como alternativa analgésica “off label” para las úlceras venosas.

Objetivos: El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre el uso de Sevoflurano tópico a dosis de 1 ml/cm² y efectividad analgésica y cicatrizante; en personas afectadas de úlceras venosas en miembros inferiores, así como relacionar la calidad de vida a estos hallazgos.

Metodología: El proyecto está planteado para erigirse como un estudio experimental aleatorio de casos y controles. Se incluirán todos aquellos pacientes que acudieron al servicio de CCEE de Vascular del Hospital Vall d’Hebrón para la realización de cura ambulatoria, de úlcera cutánea, de etiología venosa en miembros inferiores, que presenten un dolor con la escala EVA igual o superior a tres puntos.

PALABRAS CLAVE

Sevoflurano Tópico, Dolor, Cicatrización, Heridas, Úlceras venosas

ABSTRACT

Introduction: Venous ulcer is a chronic condition that affects approximately 1-2% of the elderly and adult population in developed countries and requires high costs in material, time, and human resources due to the prolonged and varied treatments involved. It has been shown that pain is one of the first symptoms to manifest, and it conditions the treatment of this pathology, as well as influencing other areas such as quality of life. Numerous studies are investigating topical sevoflurane as an “off-label” analgesic alternative for venous ulcers.

Objectives: The aim of this study is to determine the association between the use of topical sevoflurane at a dose of 1 ml/cm² and its analgesic and healing effectiveness in individuals affected by venous ulcers in the lower limbs, as well as to relate the quality of life to these findings.

Methodology: The project is designed to be a randomized clinical trial with a consecutive and randomized non-probabilistic sampling with parallel groups. All patients who visited the Vascular CCEE service at the Vall d’Hebron Hospital for ambulatory treatment of skin ulcers of venous etiology, located in the lower limbs, and painful with an EVA score equal to or greater than three points were candidates to be included.

KEY WORDS

Sevoflurane; Pain management; Wound healing; Venous ulcers

1. INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN

Las úlceras venosas (UV) constituyen una patología médica común en continuo crecimiento durante las últimas décadas asociado al envejecimiento de la población, cuyo padecimiento puede prolongarse durante meses por su difícil abordaje terapéutico y cicatrización condicionado por factores externos. El paciente lo padece a nivel holístico, le condiciona todas las esferas de su vida, en cuanto a dolor, funcionalidad física, movilidad, pudiendo desencadenar en depresión y aislamiento, afectando la calidad de vida del paciente ^{1,2}. Además, para el sistema de salud, las UV suponen un gasto importante debido a su cronicidad y a sus recidivas. Estas úlceras ocasionan una elevada morbilidad al afectar aspectos físicos y psicológicos, el deterioro de la calidad de vida y la pérdida de autonomía e independencia ^{3,4}. También se producen consumos de recursos humanos y materiales, ingresos hospitalarios, consultas médicas y seguimiento de distintos especialistas ⁵⁻⁷.

Está demostrado que la implantación y desarrollo de programas de prevención y cuidado de úlceras crónicas, basados en la evidencia, puede reducir los costes al tiempo que se aumenta la salud y la calidad de vida de los pacientes ⁵⁻⁷.

Las curas locales de las úlceras venosas son un procedimiento habitual realizado por el personal de enfermería, ya sea en hospitalización, consultas externas, atención primaria o en domicilios. Los pacientes con UV suelen experimentar el síntoma principal descrito, que es dolor, el cual empeora durante la técnica de curación de la úlcera venosa ^{8,9}. En numerosas ocasiones el dolor limita la técnica a realizar de limpieza y desbridamiento, conllevando más tiempo para realizar las curas, de forma más incompleta e insatisfactoria ^{8,9}.

Este dolor afecta al paciente de manera global, influyendo en su estado físico y psicológico, y alterando su calidad de vida y capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD)^{3,4}. El dolor asociado a las úlceras venosas implica un alto consumo de analgésicos orales, siendo los más comunes el paracetamol, los AINES y los opioides⁷⁻⁹. Este consumo puede llevar a la tolerancia, la dependencia, las interacciones medicamentosas y los efectos adversos debido al consumo prolongado, lo que significa que el paciente puede experimentar más problemas de salud además de la úlcera venosa⁷⁻⁹.

Sobre los tratamientos tópicos para el dolor, el único probado y protocolizado es la crema de lidocaína y prilocaína, comercializada bajo el nombre de EMLA®[®], con eficacia y seguridad

demostrada para el desbridamiento de úlceras, pero tiene una eficacia limitada y requiere un tiempo de latencia de treinta minutos ^{10,11}. La demora para conseguir la analgesia óptima con la alta carga asistencial no la hacen una opción factible para todos los casos, pues requiere un mayor gasto sanitario, más tiempo de curación, lo que implica que se atienden menos pacientes por falta de tiempo y recursos¹¹.

Sin embargo, en los últimos años se ha ido desarrollando un interés creciente en la investigación sobre cómo optimizar el manejo del dolor en los pacientes con esta patología. Entre estos estudios destaca los que tratan sobre la aplicación de Sevoflurano¹² Tópico en lesiones cutáneas, como pueden ser las úlceras venosas¹³⁻²⁶. El sevoflurano es un agente anestésico halogenado derivado del éter, en formulación líquida al 100%. Actualmente, su uso está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos, niños, embarazadas y adultos, ambulatorios u hospitalizados, debido a su alto perfil de seguridad¹². Sin embargo, presenta una acción analgésica tópica casi inmediata, de menos de cinco segundos y con un efecto residual de horas de efecto después de la aplicación tópica¹³⁻²⁶. Conseguir controlar el dolor durante y después de la cura origina diversos beneficios para el paciente y el sistema sanitario, a destacar, mayor adherencia al tratamiento, menor tiempo de duración de la cura, lo que conlleva una disminución de gasto sanitario, aumento de la satisfacción global, incremento de la calidad de vida, autoestima y capacidad funcional del paciente, además del descenso del número de visitas de seguimiento y de ingresos hospitalarios requeridos, y no menos importante, la reducción del consumo de analgésicos orales, sus efectos adversos e interacciones farmacológicas ¹³⁻²⁶.

Por todo lo expuesto con anterioridad, se hace necesario la realización de este estudio que evalúe la efectividad analgésica del sevoflurano tópico en pacientes con úlceras venosas. Este proyecto quiere conseguir un manejo más exhaustivo del dolor durante la técnica de cura y después de su aplicación cuando el paciente retorne a su domicilio. Un manejo del dolor prolongado y de rápida instauración podría beneficiar al paciente de diversas maneras, como es a la realización de una mejor técnica de cura, disminución del consumo de analgésicos, y un impacto directo en la calidad de vida del paciente.

2. ANTECEDENTES

Para conocer los antecedentes del tema de estudio, se realizó una revisión de la literatura integrativa²⁷. Se centró la búsqueda en estudios que hablaran del sevoflurano tópico y sus efectos y eficacia como analgésico y cicatrizante en UV u otras heridas, debido a la escasa bibliografía enfocada solamente en las UV. Con el objetivo de obtener los artículos relevantes para el desarrollo de la revisión de la literatura, se utilizaron diferentes *Descriptor en Ciencias de la Salud* (DeCS), así como *Medical Subject Headings* (MeSH) para las búsquedas en bases de datos. Para dar una respuesta más concisa, se eligieron los descriptores. A continuación, se muestra la Tabla 1 con los DeCS y MeSH utilizados en la búsqueda en las distintas bases de datos:

Tabla 1. Descriptores DeCS y MeSH utilizados para la búsqueda en bases de datos.

DeCS	MeSH	Término libre	Definición
		“Sevoflurano Tópico” “Topical Sevoflurane”	
Úlcera	Ulcer		A lesion on the the skin or a mucous surface, produced by the sloughing of inflammatory necrotic tissue.

Fuente: Elaboración propia

Estos descriptores se han utilizado en diversas estrategias de búsqueda mediante el operador booleano "AND". Se han aplicado truncamientos y comillas para mejorar la precisión de la búsqueda. Todos estos recursos se han priorizado mediante el uso de paréntesis. En la tabla 2 se muestran las diferentes estrategias de búsqueda. Para llevar a cabo esta investigación, se realizaron consultas en diversas bases de datos, entre ellas Cuiden, PubMed, MEDES y SciELO.

- **Criterios de inclusión:** Se establecieron criterios de inclusión basados en la temática, la disponibilidad del artículo completo, el idioma en castellano e inglés y la inclusión de todos los tipos de artículos científicos relevantes con fecha posterior a diciembre de 2018.
- **Criterios de exclusión:** Por otro lado, se aplicaron criterios de exclusión para evitar la inclusión de artículos repetidos en más de una base de datos y no disponibles a texto completo.

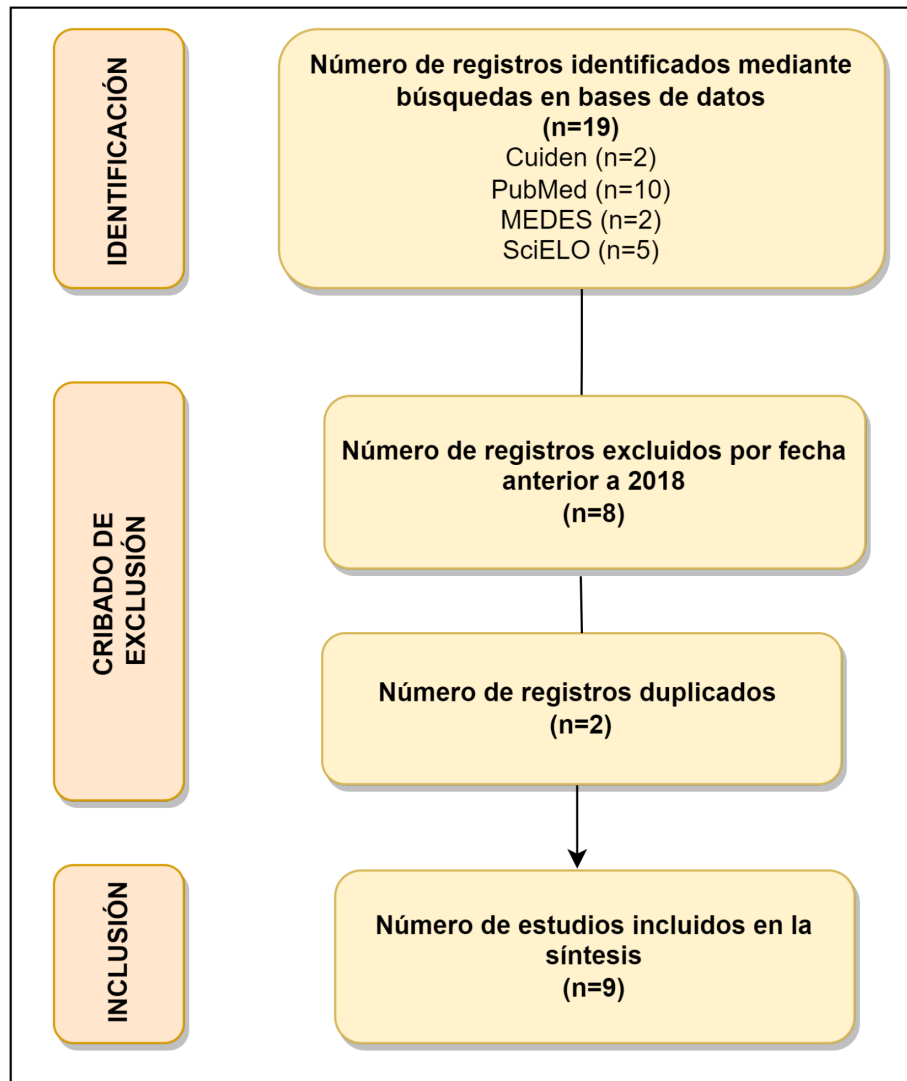
Tabla 1. Estrategias de Búsqueda con las diferentes ecuaciones de búsqueda utilizadas

BASES DE DATOS	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS	DESCARTADOS	MOTIVO DE DESCARTE	ACEPTADOS
Cuiden	Sevoflurano Tópico	2	0	-	2
PubMed	(Topical Sevoflurane AND Venous Ulcer)	10	8	Fecha anterior a 2018	2
MEDES	“Sevoflurano Tópico” AND “úlceras venosas”	2	0	-	2
SciELO	“Sevoflurano” AND “úlceras”	5	2	Repetido	3
TOTAL	19 ARTÍCULOS		10	-	9

Fuente: Elaboración propia

En el Flujograma (Figura 1) se presentan los resultados obtenidos, los cuales han sido obtenidos siguiendo las recomendaciones de publicación PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis).

Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra



Fuente: Elaboración propia.

Después de realizar una lectura crítica, se seleccionarán los artículos más apropiados para la revisión bibliográfica. Estos artículos se distribuirán en la Tabla 3 siguiendo las recomendaciones del informe PRISMA, que incluyen los siguientes criterios: autor, año, país, diseño del estudio, participantes, resultados y conclusiones.

Tabla 2. Artículos seleccionados para la revisión

Autor	Año	Diseño	Participantes	Resultados	Conclusiones
Imbernon-Moya A et al. ²⁸ España	2018	Serie de casos	30 pacientes mayores de 65 años con úlceras vasculares crónicas con dolor igual o superior a 4 puntos en la EVA.	Disminución del dolor, según la escala EVA, de 8,5 a 2,5 puntos Tiempo de latencia variable 2-7 min Duración media de 12 h (rango 8-18 h) Efectos adversos descritos: irritación pruriginosa leve, eritemaperilesional, calor, dermatitis irritativa leve Sin efectos adversos sistémicos.	El sevoflurano tópico tiene un efecto analgésico local intenso, rápido y de larga duración, con un perfil de seguridad adecuado. Además, disminuye la necesidad de tomar otros fármacos analgésicos convencionales. El sevoflurano tópico es una alternativa terapéutica eficiente y segura para úlceras vasculares crónicas dolorosas refractarias.
Amores-Valenciano P et al. ²⁹ España	2018	Caso clínico/ Carta al director	Varón de 84 años, con diversas UEEH de etiología venosa, resistentes a analgesia local y sistémica, presentando toxicidad por opioides	La irrigación de Sevoflurano directamente sobre la herida disminuyó el dolor de 10 a 2 puntos en la escala verbal simple, en menos de un minuto, a pesar de la barrera a la difusión que suponía la presencia de la escara necrótica. Durante 12 meses fue tratado diariamente con sevoflurano en el domicilio, sin experimentar ningún tipo de efecto adverso, y se consiguió la retirada del tratamiento analgésico sistémico. La evolución de las lesiones también fue excelente, con reducción progresiva de su tamaño y cicatrización casi completa. El paciente recuperó su calidad de vida previa, la capacidad de deambular y la independencia para actividades de la vida diaria.	El empleo de sevoflurano tópico en heridas dolorosas puede ser una opción terapéutica a valorar en los Servicios de Urgencia y debería estudiarse su uso en heridas de diferente etiología.
Castillo-Carrión, P et al. ³⁰ España	2019	Caso clínico	Paciente de 88 años con úlcera por presión isquiática derecha en una paciente añosa frágil.	El día de inicio de las irrigaciones de sevoflurano la paciente había sido tratada durante 48 días con el mismo tratamiento. Lo novedoso fue añadir 5 ml de sevoflurano tópico aprovechando la cura diaria. Este tratamiento se realizó en domicilio, ya que el familiar médico fue instruido sobre cómo aplicar sevoflurano. La evolución de la herida comenzó a cerrar por segunda intención, reduciendo su profundidad y reepitelizando desde los bordes, considerándose cerrada por completo a las 10 semanas de la introducción de sevoflurano. La paciente nunca experimentó efectos adversos locales ni sistémicos, ni tampoco el familiar que aplicaba el sevoflurano.	Varios aspectos de este caso merecen ser comentados, desde los efectos beneficiosos hallados sobre la herida (analgésico, procicatrizante, antimicrobiano) hasta su repercusión favorable sobre la paciente (al evitarle la cirugía y los traslados sanitarios).
Gencay I. ³¹ Turquía	2019	Caso clínico	Una mujer de 76 años fue ingresada en la UCI. Después de un mes, se desarrolló una úlcera por presión en la región sacra superior con signos de infección.	Se inició la irrigación tópica con sevoflurano cada dos días durante un período de un mes a una dosis de 1 ml/cm ² . Después de 30 días, se tomó otra muestra y el cultivo dio negativo. El tamaño de la herida había disminuido, y se podía observar claramente la epitelización con tejido de granulación en los bordes de la herida. Además, se observó claramente una disminución en los campos necróticos. Se planeó un tratamiento adicional de la úlcera por presión	Las úlceras por presión siguen siendo un problema persistente y el sevoflurano tópico puede ser una buena alternativa para el tratamiento tradicional y segura para las úlceras por presión y debería ser reconocido.

				con sevoflurano.	
Padilla del Rey, M L et al. ¹⁹ España	2019	Caso clínico/ Cartas al Director	Varón de 51 años, fumador, con HTA, y DM de larga evolución mal controlado. Al mes de la realización de una angioplastia periférica y una amputación del quinto dedo del pie izquierdo, ingresó por una úlcera diabética dolorosa en dicho pie.	Se realizó una primera aplicación de 10 ml de sevoflurano líquido sobre la herida. El paciente obtuvo un importante alivio del dolor, con un descenso del NRS desde 9/10 hasta 1/10 en 10 minutos, y la analgesia proporcionada se prolongó por espacio de 14 horas aproximadamente. Este efecto se repitió en todas las aplicaciones diarias posteriores, y no hubo efectos indeseados locales ni sistémicos. Tras cinco días se descartó completamente, el plan de amputación, ya que, además, la evolución de la herida fue excelente hasta llegar a cerrarse por completo tras 40 días de tratamiento.	En este caso, se mostró útil para controlar el dolor neuropático en una úlcera de pie diabético, y cambió por completo el pronóstico del pie y del paciente. Dado que su aplicación es muy fácil (tan solo irrigar un líquido) y segura, se recomienda intentar el empleo fuera de indicación de sevoflurano en todo tipo de heridas con dolor incoercible, especialmente cuando la actuación rutinaria sea mucho más agresiva para el paciente.
Martínez Pizarro S ¹⁸ . España	2020	Cartas al Director	Se exponen diversos estudios sobre la aplicación de sevoflurano tópico en diversas heridas (UPP, úlceras dolorosas refractarias, úlcera dolorosa de lesiones tumorales, úlceras vasculares)	Se comentan los resultados obtenidos, consiguiendo una reducción significativa del dolor relacionado con la cura, con el dolor general, en el uso diario de opioides y en el tamaño de la úlcera.	Se puede observar el potencial del sevoflurano tópico en la reducción del dolor en las úlceras. Parece ser una opción de tratamiento analgésico, seguro y eficaz. Es fundamental incrementar la investigación científica en este ámbito para determinar el número adecuado de aplicaciones, rentabilidad económica, acción sinérgica con otros tratamientos y consecuencias a largo plazo.
Navarro-Buendía GA et al. ¹⁷ España	2020	Caso clínico	Utilización de sevoflurano tópico en una paciente de 86 años que presentaba úlceras venosas sin mejoría tras cuidados estándar	Las lesiones tuvieron una evolución favorable y el dolor en la Escala Visual Analógica disminuyó a 6 puntos. No se reportaron efectos adversos	En nuestro caso clínico reportamos la mejora significativa en la evolución de úlceras vasculares de evolución tórpida con gran afectación sobre la calidad de vida de la paciente, que con las técnicas habituales precisó analgesia con derivados opioides.
J. Federico García Meana. ¹⁴ España	2020	Revisión sistemática	8 artículos españoles comprendidos entre 2011 y 2018	Un total de 120 referencias. Finalmente, ocho de ellas correspondían a los estudios incluidos para la síntesis Cualitativa. En la mayoría de los estudios se encontró una disminución del dolor de 8 a 2 puntos en las escalas empleadas.	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. Sin embargo, son necesarios más estudios comparativos con un tamaño de muestra mayor, con mejor calidad en sus diseños.

<p>Fernández-Ginés FD et al. ²⁰ España</p>	<p>2021</p>	<p>Artículo</p>	<p>Revisión de la experiencia pionera de nuestra Unidad del Dolor en el tratamiento domiciliario de heridas dolorosas complejas mediante irrigaciones de sevoflurano tópico según un protocolo aprobado para su uso fuera de ficha técnica.</p>	<p>En líneas generales, el efecto analgésico aparece rápidamente en cuestión de minutos, es de gran intensidad, y de duración prolongada por espacio de varias horas; gracias a ello los pacientes pueden reducir el consumo de analgésicos sistémicos y, en general, su calidad de vida mejora. Además, existen indicios que sugieren que también ejerce acción antimicrobiana y procicatrizante. En cuanto a seguridad, el prurito con respecto a la piel periulcerosa es el efecto adverso más frecuentemente comunicado, aunque suele ser transitorio y bien tolerado, y no hay signos sugerentes de toxicidad sistémica. Globalmente, el balance beneficio-riesgo es muy favorable para los pacientes hasta el momento.</p>	<p>Un problema de algunos pacientes tratados con la formulación líquida consistía en que el efecto analgésico solo se mantenía por espacio de escasas horas, por lo que el paciente sufría dolor en los intervalos entre curas de la herida. Como línea futura de investigación, se plantean nuevas formulaciones en gel o microesferas podrían ser útiles para solventar los efectos secundarios cutáneos y su aplicación en patologías dolorosas que cursen sin pérdida de la integridad cutánea.</p>
---	-------------	-----------------	---	--	---

Fuente: Elaboración propia.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ÚLCERAS VENOSAS EN LA HISTORIA

La primera mención histórica sobre la patología “úlceras venosas” es en el papiro de Ebers, documento histórico datado en el año 1550 a.C. en el reino de Amenophis I en Egipto, que describen enfermedades y recetas con las que son tratadas, en este caso realizaban cauterizaciones en úlceras venosas^{32,33}.

Mencionado también en el Antiguo Testamento, donde las UV representan una “prueba de lealtad y paciencia” de Jehová a Dios, quien padecía llagas purulentas con picazón en sus piernas, por lo cual era despreciado por sus propios amigos, pero su espíritu fue recompensando, se recuperó y vivió 140 años³⁴.

En la Biblia se cita un método de cicatrización de UV del año 800 a.C donde se precisa reposo, emplastos de higo y ácido bórico, que funcionan como antiséptico y detergente, junto con un vendaje de lino y guardar el correspondiente reposo³⁴.

Hipócrates (460-377 a. C.) en su obra “De Ulceribus” correlaciona las venas varicosas con la ulceración de la pierna. Ante esta patología da indicaciones de evitar humedecer estas lesiones, recomendando la aplicación de cataplasmas, la punción de la vena varicosa para trombosar y un primitivo método de vendaje compresivo con esponjas^{32,33}.

Herophilos y Erasitratos (270 BCE), dos médicos de la escuela de Alejandría de medicina en Egipto, inventaron unos fórceps para arterias y fueron los primeros en ligar vasos sanguíneos^{32,33}.

Huang Ti Ching (IV a.C.) escribe un tratado de medicina llamado “Emperador Amarillo”, donde se describe el tratamiento para úlceras, sin certeza de correlación entre las úlceras y las anomalías venosas³⁵.

En la India se escribe el “Susruta-samhita” (200 a. C.) donde se describe el uso de gusanos para eliminar el material necrótico de las UV, además de recomendar toques con “hojas” y la adopción de tela china para la técnica del vendado³⁵.

Aurelius Cornelius Celso (53 a. C - 7 d. C.) en su obra “De Medicina” resulta una distinción entre heridas generales y UV, aconsejando la aplicación de cataplasmas de verduras y vendas de yeso. Además, la medicina árabe introduce la utilización de vendaje de lino textil para la compresión. También es propulsor de la avulsión quirúrgica de la vena, que origina una mejoría sin conseguir una curación completa de la úlcera ^{35,36}.

Galeno (129-201/216 d. C) recomienda la aplicación de vendajes compresivos empapados en vino y evitar renovarlas con frecuencia ^{35,36}.

Hari-Abbas (Avicdena, S.X. d.C.) es el primero en asociar el riesgo de las úlceras en personas que trabajan de pie, siendo el primero en remarcar la importancia a nivel médico-social del problema varicoso y los factores etiopatogénicos de las UV ³⁷⁻³⁹.

Durante los siglos venideros, abarcando del S. XIV al XVII, se postularon diversas indicaciones terapéuticas para las UV, basadas en fundamentos compresivos (Mondeville, Guy de Chauliac, Ambrosio Pare), y a sustancias con propiedades curativas (vino, cebolla, ungüentos. La teoría humoral de Hipócrates domina hasta la mitad del S. XVIII ^{35,37,38}.

William Harvey menciona en su obra “De Motu Cordis” de 1628, la correlación entre la circulación sanguínea, la estasis venosa y la úlcera. Además, defiende la indicación de compresión elástica mediante vendajes compresivos que empiecen desde los pies hacia arriba ³⁵.

En el Siglo XVII, Richard Wiseman acuña el término “úlceras varicosas” y se instaura la compresión externa como tratamiento en 1676 ^{35,36}En 1770, José Else, cirujano del Hospital St. Thomas de Londres, dijo:

“Ninguna enfermedad es tan común en un gran hospital como las úlceras en las piernas. Su cuidado es, en general, tedioso y molesto, a menudo laborioso y, a veces, no exento de peligros. Se trata de una enfermedad que afecta más a los pobres que a los ricos por obvias razones: la primera es que están más expuestos al trauma y cuando sufren una lesión en una pierna o es magullada no puede darse el lujo de descansar, primero presenta una inflamación de la parte afectada que luego se convierte en úlceras, que por falta de cura puede perpetuarse por muchos años”³⁵.

John Hunter en 1775 asocia la trombosis y flebitis y escribió que: “las heridas de la gente pobre están por lo general en malas condiciones y sanan al descansar en posición horizontal con curaciones frescas y calor intrahospitalario”^{35,36}.

En el año 1869, Rudolf Virchow, establece una relación entre trombosis en piernas y émbolos en pulmones, introduciendo el término de fibrinógeno y la famosa tríada de trombosis:

1. — estasis, 2. — daño endotelial y 3. — cambios en la coagulación.

Además, desvincula que necesariamente las úlceras implicase tener venas varicosas visibles³⁵.

John Gay en 1868 manifiesta la existencia de venas perforantes en la pantorrilla y el tobillo, y acuña el término “úlceras venosas” pues: “la ulceración no es una consecuencia directa de las varices, pero sí de otras enfermedades del sistema venoso”^{35,36,40}.

Sir Everard Home explica en su libro “Las Varices” (1801) factores que afectan a la cicatrización como pueden ser el peso, la altura del individuo y la gravidez³⁵.

Martín Boston en 1870 consiguió una disminución en el número de recidivas por úlceras con el uso de un vendaje de goma pura, al aplicarse conjuntamente con pequeñas cantidades de sulfuros directamente sobre la piel y la úlcera³⁵.

Paul Gerson Unna, dermatólogo alemán, inventó en 1882 una venda con una pasta de óxido de cinc que se utiliza para tratar la dermatitis por estasis venosa, convirtiéndose en el principio de la terapia de compresión activa para UV. Resaltando la importancia de la necesidad de compresión dosificada, gradual y la necesidad de personalizar la compresión a cada individuo. Actualmente conocida como Bota de Unna, sigue siendo usada como tratamiento de terapia compresiva de la UV^{35,40,41}.

John Homans destaca la importancia de la trombosis venosa profunda como una causa de ulceración. Más tarde, en 1938 con Linton y en 1953 con Cockett se detalla la importancia de que el fallo fisiológico de las venas comunicantes sean una causa potencial de UV, originando la base para las actuales teorías etiopatogenia de la UV⁴².

3.2 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD VENOSA CRÓNICA

La enfermedad venosa crónica (EVC) de las extremidades inferiores es la patología vascular más frecuente. Aparecen principalmente por debajo de la rodilla, caracterizadas por signos y síntomas cutáneos como calambres, musculares, debilidad, dilatación venosa, dolor, hinchazón e irritaciones cutáneas ⁴³.

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es la manifestación del avance de las EVC, que puede asociarse con la presencia de edemas, pigmentación, eccema, fibrosis y la ulceración ⁴⁴.

Una úlcera cutánea (UC) consiste en la pérdida de la integridad cutánea que afecta por lo menos a la epidermis, parte de la dermis, incluso de la hipodermis, con extensión, forma y profundidad variable, cuando la etiología es de patología venosa se llama úlcera venosa (UV). Siendo una úlcera venosa crónica (UVC) la ruptura de la integridad cutánea, generalmente localizada por debajo de la rodilla, que no cicatriza de forma espontánea durante al menos 4 semanas y cuyo origen es debido a la hipertensión venosa ⁴⁵⁻⁴⁹.

3.2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS VENOSAS

Las úlceras en miembros inferiores de etiología venosa representan el 75-80 % , teniendo en España una prevalencia que se sitúa entre 0,8 y 0,5% afectando en mayor proporción a mujeres que a hombres y al grupo de edad de mayores de 65 años. Mientras que la incidencia es de entre 2 y 5 nuevos casos por mil personas al año. Su prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, con una proporción de 7 a 10. ^{50,51}

3.2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS VENOSAS

El concepto de IVC se aplica a estadios en el que el retorno venoso se encuentra afectado. En la IVC se impide el drenaje venoso de las extremidades. Uno de los motivos es la estasis venosa. El fallo valvular de origen secundario o la destrucción de la misma válvula, lo que causa una incompetencia del SVP y perforante, produciendo una hiperpresión en las venas más superficiales, la cual, a escala distal, originará la estasis venosa que es responsable de fenómenos anatómicos, químicos, mecánicos y sanguíneos. La hipertensión venosa es la base etiopatogénica común a todas las UV. La hiperpresión hace que se cierren los esfínteres precapilares. Posteriormente, se abren las anastomosis arteriovenosas, pasando de forma directa de arterias a venas sin pasar previamente por los capilares, lo que produce una sobrecarga venosa que se convierte en un factor añadido de hiperpresión venosa y que actuará sobre el capilar inflamándose, de persistir, dará lugar a una alteración de la dermis denominada dermatitis ocre. Entonces el número de hematíes disminuirá, produciendo un aumento de la permeabilidad capilar, que originará, más adelante, el edema, que a su vez, será el responsable de la necrosis tisular, que se traduce en la piel con la aparición de una úlcera ⁵².

La mayoría de las UC cursan con dolor, producido por unos receptores que se localizan en la piel que desempeñan diferentes funciones como los mecanorreceptores, termorreceptores y los nociceptores. Actualmente, está definido el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial” ⁷.

El dolor se percibe a través de los nociceptores, terminaciones nerviosas que se encuentran en la piel. La función que desempeñan es responder a un estímulo físico o químico, enviando la información a la médula espinal y al cerebro, capacitándonos para percibir el dolor.

Al padecer de una lesión como las UC, se inducen respuestas fisiológicas protectoras en forma de dolor (hiperalgesia) para disminuir la probabilidad de agravar la lesión ya presente ⁸.

3.2.3 CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA

En los últimos 40 años, se han propuesto diversas clasificaciones según los grados o etapas clínicas evolutivas de la UV, y siguen en continua revisión y actualización.

La más aceptada y actualizada surge de un consenso en conferencia internacional, la World Union of Wound Healing Societies en 1994, con última revisión en 2020, donde se recomienda el sistema de clasificación CEAP (ANEXO 1), la más utilizada a nivel asistencial como en la investigación. Abarca la clasificación clínica, clasificación etiológica (congénita, primaria, secundaria), clasificación anatómica (superficial, profunda, perforante) y clasificación fisiopatológica (reflujo, obstrucción o uno y lo otro) de la EVC ⁵³. Posteriormente, con el objetivo de optimizar la evaluación estandarizada de resultados y tratamientos de la IVC, en el año 2000 se recomendó la escala *Venous Clinical Severity Score*.⁵⁴

Sin embargo, esta clasificación clínica no permite conocer el impacto de la EVC en el paciente, calidad de vida, seguimiento después de los diferentes tratamientos, etc.

3.2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ÚLCERA VENOSA

No existe un único método para obtener toda la información necesaria para la toma de decisiones clínicas adecuadas y establecer las estrategias de tratamientos oportunas.

Previo al diagnóstico inicial es necesario comenzar con la revisión del historial clínico al detalle, donde se incluya una buena anamnesis y un exhaustivo examen físico, independientemente de si es la primera UV o una recidiva.

El documento de consenso de la Conferencia Nacional de Consenso sobre las Úlceras de la Extremidad Inferior (CONUEI) 2018 recomienda el diagnóstico clínico inicial a partir del estudio de la morfología, sintomatología de la úlcera asociada a la anamnesis y exploración física ⁵⁴.

Es fundamental constatar un estudio hemodinámico para la orientación del diagnóstico inicial. Toda exploración física se deben comprobar la existencia de pulsos tibiales y/o un gradiente de presión en el pie >60 mmHg y/o así como un índice tobillo-brazo > 0,75 (ITB) cuyo valor normal es la proximidad a la unidad. La presencia de varices no es un signo clínico definitorio de la úlcera de etiología venosa.

Se pueden encontrar otros síntomas generados por la IVC como la sensación de pesadez, dolor de miembros inferiores (MMII), calambres musculares, edema, hiperpigmentación cutánea, eczema varicoso y prurito, los cuales empeoran en bipedestación ^{54,55}.

Sin embargo, para cerciorarse del diagnóstico acertado de la UV es necesario evaluar la permeabilidad en el SVP y el SVS, es decir, la exploración clínica debe incluir el estudio

hemodinámico mediante la metodología basada en Eco-Doppler y en el análisis de flujo venoso, considerándose *gold standard* para detectar el reflujo en cualquier segmento venoso. En caso de que el diagnóstico no sea concluyente con el Eco-Doppler, se puede complementar con el diagnóstico por imagen con el angioTAC, angioRMN y/o la flebografía

⁵⁴.

3.2.5 MANEJO DE LA ÚLCERA VENOSA

Los profesionales que gestionan las UV deben realizar una valoración exhaustiva inicial, incluyendo la antigüedad de la lesión, presencia de dolor para un abordaje prioritario del dolor, localización de las lesiones, número de ellas, presencia en uno o ambos MMII, si es unilateral o bilateral, así como dimensiones, tipo de tejido en el lecho ulceral, presencia o no de exudado, estado de la piel perilesional, etc.

Una correcta valoración viene acompañada de los instrumentos pertinentes. Cuya evaluación óptima debería ser al menos cada 2 semanas y además, registrarlos convenientemente, a fin de establecer la continuidad con el tratamiento oportuno ⁵⁴.

3.2.6 VALORACIÓN DE LA CICATRIZACIÓN EN HERIDAS CRÓNICAS.

Los expertos recomiendan incluir en la valoración periódica, la evaluación de la CVRS con instrumentos específicos para UV y la medición del estado de la lesión.

La relación entre el tratamiento tópico y la evaluación de la lesión solo es posible cuando es observado y los resultados de las intervenciones evaluadas y registradas de forma periódica, para guiar el proceso y facilitar la toma de decisiones con evidencia.

Existen varias escalas de medición de heridas, en España se ha desarrollado un índice de medida de la evolución del proceso de cicatrización: el RESVECH 2.0 “Resultados Esperados de la Valoración y evolución de la Cicatrización de las Heridas Crónicas”, que puede ser utilizado sobre todo tipo de heridas crónicas. Una de las escalas más completas para valorar la cicatrización es la Escala RESVECH 2.0. Escala que monitoriza la evolución de la cicatrización en UPP y úlceras de extremidad inferior. Cuenta con 6 variables. Lo ideal sería hacer un registro cada 2-4 semanas o si hay cambios importantes en la lesión ^{56,57}.

(ANEXO 2)

3.2.7 COSTE ECONÓMICO DE LAS ÚLCERAS VENOSAS

La asistencia sanitaria de las UMMII genera un impacto económico que se cuantifica según diversas variables, difíciles de establecer y cuantificar con rigor. Correlacionado con su cronicidad, prevalencia y recidiva, se intuye el elevado coste que soportan los Sistemas Nacionales de Salud (SNS). La estimación del coste anual del tratamiento de las EVC en los países europeos occidentales ronda entre 600-900 millones de euros, lo que representa entre un 1,5% y el 3% del presupuesto total de los SNS en la Unión Europea. Sin duda, la úlcera venosa es la situación que más recursos consume, los costes anuales por úlcera se estiman en 9.000 €, un coste directo que representa el 90% de la partida económica, de los cuales surgen los costes directos (recursos humanos como médicos y enfermeros, materiales de cura, medicación, hospitalización...) y un 10% a costes indirectos, como las bajas laborales, desplazamientos (propios y de familiares), horas de trabajo perdidas e incluso bajas laborales o la invalidez. Esto puede variar, pues se cuantifica de forma muy diversa en función del país analizado ^{4,5,58}.

3.3. CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida (CV) es un concepto subjetivo, con el tiempo su significado ha ido cambiando. La OMS en 1948 definió inicialmente la salud como un “*completo estado de bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de la enfermedad*”⁵⁹. Este concepto fue evolucionando hasta llegar a la definición de CV de la OMS en 1994 como “*La percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistemas de valores, que él vive en relación con sus objetivos, expectativas, patrones y precauciones*”⁶⁰.

3.3.1 CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADO CON LA SALUD

La CVRS ha motivado el desarrollo de elementos de medición: escalas, instrumentos y cuestionarios, cuyo fin es evaluar las enfermedades padecidas, intervenciones terapéuticas, asignación de recursos económicos, etc.

El concepto de “Calidad de Vida Relacionado con la Salud” (CVRS) fue introducido en las Ciencias de la Salud a finales de los ochenta, más ligado a patologías crónicas como las UMMII. La calidad de vida de los pacientes con EVC ha sido determinada mediante cuestionarios genéricos o específicos para dicha enfermedad.

- Generales: Útiles en la comparación entre diferentes poblaciones y padecimientos, pueden ser poco sensibles a los cambios clínicos, por lo cual su fin es meramente descriptivo. Permite evaluar la función, disfunción, discomfort físico y emocional.
- Específicos: Se centran en unos aspectos determinados que son área de interés. Son herramientas más sensibles, que los instrumentos generales pueden pasar desapercibidos. No se han encontrado herramientas específicas para evaluar la CVRS en pacientes con UV en idioma español.

La mayoría de los instrumentos han sido publicados en países anglosajones ⁶¹. Para ser aplicados en otros países, el instrumento debe estar adaptado al país en cuestión y validar el instrumento, para demostrar la equivalencia de la nueva versión con la versión original.

A día de hoy, está evidenciado que pacientes con UMMII presentan las dimensiones físicas y emocionales reducidas, siendo el dolor, la falta de reposo nocturno, la percepción de rechazo social y la dependencia las dimensiones más afectadas. Además, de su asociación a un retraso

de la cicatrización de la herida. En definitiva, los estudios han demostrado que las heridas crónicas vienen acompañadas de un déficit en la CVRS ⁶¹.

Se recomienda introducir en la historia clínica de los pacientes con UMMII la evaluación de la calidad de vida del paciente de forma protocolaria ^{54,55, 62,63}.

Se debe hacer hincapié en el mejor control posible de los síntomas, con la eliminación del dolor como prioridad para todos los pacientes, independientemente de la enfermedad subyacente o el pronóstico, priorizando como objetivos del tratamiento la comodidad y tolerancia del paciente.

En el momento actual, los más recomendados y validados en España sobre la patología úlcera de etiología venosa son el *Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire* (CCVUQ)^{61,64}, que cuenta con su versión española.

3.3.2 CHARING CROSS VENOUS ULCER QUESTIONNAIRE

La escala CCVUQ fue creada en Reino Unido. Sus propiedades psicométricas muestran buena validez y fiabilidad y buena respuesta al cambio. Consta de 21 preguntas, abordando cuatro dimensiones de la percepción de la salud: la interacción social, actividades domésticas, aspectos estéticos y el estado emocional ^{61,64}.

Con vistas a realizar una adaptación en versión española, se confirmó la validez, fiabilidad y sensibilidad, viabilidad Además de la adaptación transcultural, permitiendo la versión española del instrumento CCVUQ-e (ANEXO 3). Sufrió algunos cambios en el contenido de varios ítems por sugerencias de expertos y pacientes, sin generar diferencias técnicas ni conceptos con la versión original, lo que hace ambas versiones comparables y de similares resultados ^{61,64}. Este instrumento de 21 ítems, siendo 21 la puntuación mínima y 102 la puntuación máxima, presenta una escala de valoración (una vez estandarizados los valores) de 0 a 100, siendo su puntuación inversa, a mayor puntuación menor CVRS, donde 0 sería la mejor CVRS posible y 100 la peor CVRS. Son preguntas sencillas, cortas y su tiempo de administración no supera los 10 minutos ^{61,64}.

3.4 VALORACIÓN DEL DOLOR

3.4.1 DEFINICIÓN DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) en 1979 define el dolor como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente, potencial o descrita en términos de la misma, sin que la lesión sea verificable”*⁶⁵. Esta definición se aplica al dolor agudo, dolor canceroso y dolor crónico no canceroso, en este último se incluyen las UC. Debido a esta consideración, el dolor debe abordarse de una forma biopsicosocial y unipersonal, pues el dolor es todo lo que siente una persona cuando dice que siente dolor, una experiencia única e individual. Es un problema de salud y social grave. El dolor se relaciona comúnmente con uso de analgésicos, ansiedad, depresión, sufrimiento, respuesta afectiva negativa, interferencia funcional y discapacidad.

3.4.2 EVALUACIÓN DEL DOLOR

Aunque es difícil valorar el dolor, debe hacerse antes de instaurar cualquier tratamiento analgésico, pues ayuda a evaluar la efectividad del mismo. Para ello, es preciso conocer sus componentes y las dimensiones de la experiencia dolorosa. Por otro lado, el establecer una buena comunicación médico-paciente para una correcta evaluación del dolor, contribuye a planteamientos terapéuticos eficaces para abordarlo. El primer paso es la entrevista clínica, que debe contemplar ⁶⁶:

1. Localización: Debe investigarse si el dolor es focal, multifocal, generalizado, reflejo, superficial o profundo, y su ubicación en el esquema corporal.
2. Calidad: Doloroso, opresivo, pulsátil o quemante.
3. Intensidad: Para evaluar este aspecto se dispone de escalas de puntuación.
4. Impacto del dolor: Para esto se pueden utilizar herramientas numéricas y multidimensionales, que miden el impacto sobre la función física y mental, y sobre la calidad de vida.
5. Características temporales: Se debe determinar el comienzo, la duración, el curso y el patrón.
6. Factores influyentes: Agravantes y aliviadores.
7. Concepto del paciente: Puramente somático o compromete su actividad y calidad de vida.
8. Factores asociados: Humor, dolor emocional, mala calidad de sueño o depresión.

9. Signos y síntomas secundarios: Déficit neurológico, hiperalgesia o alodinia.
10. Respuesta al tratamiento: Tipo de tratamiento, dosis, duración, efectos secundarios y razones para suspender el tratamiento.

El dolor es el síntoma más frecuente reportado y el dolor crónico es la principal causa de discapacidad en la población adulta ⁶⁷. Alrededor del 20% de la población adulta europea tiene dolor crónico. La inversión económica representa entre el 3% y el 10% del producto interior bruto europeo ⁶⁸. Los otros síntomas más frecuentes reportados son la exudación (29%), la mala apariencia física (18%) y el mal olor (10%).

El dolor es el principal factor de la alteración de la CVRS ⁶¹. El dolor domina la vida de los pacientes con UV, afectando a todos los aspectos de su funcionamiento ⁶⁹. El dolor generalmente origina trastornos del sueño, limita la movilidad, empeora el estado de ánimo, conlleva una mayor dificultad en el manejo y causa una menor adherencia al tratamiento ^{2,3}.

Las UV en miembros inferiores se asocian con frecuencia a un dolor intenso en reposo, con el ejercicio físico, la bipedestación estática, la sedestación y principalmente durante el tratamiento de la cura de estas úlceras. Las UV con un valor de EVA ≥ 4 indican un dolor significativo y pobremente controlado, que puede aumentar significativamente con la limpieza, el desbridamiento y los cambios de apósito. Además, el dolor puede influir en la adherencia y tolerancia al tratamiento, generar reacciones de miedo condicionado a la propia situación clínica, alterar la calidad vida, y contribuir a un retraso y disminución de la cicatrización ^{70,71}.

3.4.3 INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DEL DOLOR

El dolor es un síntoma subjetivo difícil de valorar y cuantificar por el equipo sanitario y el investigador. Solo el paciente conoce las características de tipo, frecuencia e intensidad de su dolor. La medición del dolor crónico es una tarea compleja por todos los factores implicados tanto a nivel físico como psicológico, cultural, social, ambiental y económico ⁷⁰⁻⁷².

Se han desarrollado diversos métodos que intentan recoger, de la manera más objetiva posible, el grado de dolor referido por el paciente y que puedan, igualmente, reflejar la respuesta del paciente al ser interrogado acerca de la intensidad del dolor que presenta. Estas herramientas permitirán valorar y cuantificar el dolor para poder instaurar el tratamiento

analgésico más adecuado y comparar de forma fiable la eficacia de las distintas terapias. La medición ideal del dolor ha de ser sensible, libre de sesgos, válida, simple, exacta, fiable y barata ⁷⁰⁻⁷².

Además, los instrumentos utilizados deben aportar información inmediata de los sujetos, con exactitud y seguridad para estos. La medición ideal debe proporcionar valores absolutos que incrementan la validez de las comparaciones del dolor efectuadas a lo largo del tiempo entre grupos y dentro del mismo grupo. En la actualidad, se emplean las escalas descriptivas simples u ordinales, las escalas analógicas y los métodos compartimentados que parecen constituir sistemas válidos y simples para determinar el grado de dolor ⁷⁰⁻⁷². Las escalas de valoración del dolor son aquellas encaminadas a cuantificar la intensidad del dolor. Son fáciles de aplicar y relativamente fiables. Su principal defecto es que no cuantifican la naturaleza multidimensional del dolor ⁷².

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

La Escala visual analógica (EVA), creada por Scott Huskinson en 1976, es la principal elección en muchos centros para el manejo del dolor. Es práctica, fiable y fácil de ejecutar. Se compone de una línea vertical con dos horizontales en sus extremos: a la izquierda representa ausencia de dolor y la de derecha extrema el dolor máximo (ANEXO 4).

El paciente debe señalar un punto sobre la vertical que corresponda con la intensidad del dolor, y el operador lo traduce en números, superponiendo por detrás una escala milimetrada. Esta escala permite no solo cuantificar la intensidad, sino además hacer diagramas y análisis estadísticos. Cualquier modificación en la puntuación representa un cambio en la sensación del dolor ⁷³.

La EVA es sensible a procedimientos tanto farmacológicos como no farmacológicos que alteran la percepción del dolor. Bodian et al. sugieren que, teniendo en cuenta la puntuación de la EVA, el dolor podría ser agrupado en tres categorías: leve ($EVA < 3$), moderado ($EVA 3-7$) y severo ($EVA > 7$) ⁷⁴. La EVA es actualmente de uso universal porque es práctica, fiable, no invasiva, de fácil ejecución y nos permite reevaluar el dolor en el mismo paciente en momentos diferentes. Se ha demostrado que los pacientes no se ven necesariamente influidos por puntuaciones previas cuando se les solicitan nuevas mediciones. Hay que tener en cuenta que la puntuación en la escala puede variar sensiblemente a lo largo del tiempo

debido a que la percepción del dolor se va modificando a medida que transcurren las horas aunque el estímulo causante permanezca constante. Por ello, la evaluación del dolor en la práctica clínica debe estar estructurada para extraer la mayor información útil posible a pesar de las variaciones en el tiempo ⁷⁵.

La EVA presenta la desventaja de que algunos pacientes con bajo nivel cultural, ancianos o con problemas del SNC pueden no comprender el objetivo de este método. Una limitación de esta escala son sus límites: hay pacientes que sufren más dolor del que inicialmente creían posible y hubieran necesitado más de 10 valores para clasificar su dolor. Otra limitación es la asunción del dolor como experiencia unidimensional. Aunque la intensidad es un factor muy importante del dolor, parece claro que el concepto de dolor engloba una serie de sensaciones que no pueden ser recogidas bajo una escala que se modifica exclusivamente por la intensidad⁷⁶.

3.5. TRATAMIENTOS DE LAS ÚLCERAS VENOSAS

La estrategia terapéutica son varias a seguir con el fin de tratar al paciente de forma integral, mejorando sus sistemas como pueden ser edemas, lipodermatoesclerosis o el alivio del dolor curando la úlcera y previniendo su recurrencia, mejoramos su calidad de vida. El tratamiento es individual e intraspasable a otra persona, depende exclusivamente de las características del paciente y de la enfermedad ⁷⁷⁻⁷⁹.

En tratamiento diario de las UV se incluyen unas medidas higiénico-dietéticas, como son unos estilos de vida y hábitos saludables y cuidados diarios de la úlcera, como es una suave y buena limpieza diaria de la UV en cada cambio de apósito y su correspondiente secado posterior. El suero fisiológico o solución salina isotónica se emplea para la limpieza, evitando el uso de colorantes, jabones y fragancias. Se aplica una leve fuerza mecánica para arrastrar restos de detritus sin causar trauma en el lecho ulceroso.

La finalidad es tener una úlcera con tejido de granulación en el lecho ulceroso. Si le aportamos un ambiente húmedo, hipoxia y pH bajo, se consigue la estimulación de cicatrización e impedimos infecciones.

La presencia de tejido desvitalizado conlleva un mayor riesgo de infección bacteriana y de sepsis, prolonga la etapa de curación y disminuye la efectividad de tratamientos tópicos y antibióticos sistémicos ⁸⁰.

3.5.1 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Existe una amplia gama de agentes tópicos y apósitos de aplicación en tratamiento de úlceras. Cada uno tiene una finalidad distinta como promover el desbridamiento, granulación y epitelización de las úlceras venosas, incluyendo hidrogeles, alginatos, hidrocoloides, agentes enzimáticos, factores de crecimiento, aminoácidos, plasma rico en plaquetas y fibrina.

Las ventajas o desventajas de cada apósito y su selección dependen de las características de la úlceras, la cantidad de exudado, frecuencia de cambios de apósito, coste económico y disponibilidad, necesidades del paciente, comodidad, facilidad de aplicación y evitación de reacciones alérgicas.

Para seguir una estrategia estándar, la European Wound Management Association (EWMA)^{55,63}, instauro el método llamado TIMERS, donde se resumen 6 puntos claves para estimular el proceso de curación natural de toda UC.

- T (Tissue/ tejido): Control del tejido no viable.
- I (Infection/ Infección): Control de la inflamación
- M (Moisture/ Humedad): Control del exudado
- E (Edge/borde): estimulación de los bordes epiteliales.
- R (Repair/Regeneration)
- S (Social - and patient-related factors.)

La estrategia TIMERS debe incorporarse al tratamiento del enfermo de una forma integral, además de incluir el tratamiento local de la herida, monitorización de los productos utilizados y su tolerancia, la evaluación continua mediante herramientas de medición, de curación y de calidad de vida ⁸¹.

TERAPIA COMPRESIVA EN LA ÚLCERA VENOSA

Es necesario intervenir en la etiología de la UV para evitar recurrencias. Si no es de solución quirúrgica, es preciso instaurar terapia compresiva (TC) Ha demostrado ser la estrategia más efectiva en el proceso de cicatrización. Siendo el objetivo de la TC reducir la HTVA y el edema. Es de vital importancia informar al paciente sobre su cumplimiento y forma de utilización para garantizar la adherencia terapéutica. La TC permite el flujo de retorno venoso, disminuyendo edemas y el dolor, además de favorecer la cicatrización ^{82,83}.

Su empleo viene condicionado por el ITB, contraindicado en valores de ITB < 0,60, en la artritis y en la dermatitis en fase aguda y con precaución en personas con insuficiencia cardiaca descompensada o en artritis reumatoide. Para la elección del tipo de compresión se debe tener en cuenta la preferencia del paciente, el estilo de vida, la tolerancia, la frecuencia requerida de aplicación, nivel de experiencia profesional y el tamaño y forma de la pierna^{82,83}.

Se recomienda utilizar la TC de la siguiente forma:

- Inicialmente: sistema multicomponente, con vendajes elásticos de mínimo 7 metros de longitud y 10 centímetros de anchura y/o multicapa que garanticen una presión de > 40 mmHg en reposo. El vendaje de compresión multicomponente de alta presión libre de

látex debería ser usado de forma rutinaria y es la terapia de primera línea que se recomienda para el tratamiento de UV.

- Segundo tiempo: sistema elástico con ortesis (medias) de baja elasticidad, cuyo objetivo es evitar la recidiva de la úlcera. El grado de compresión debe ser el más alto tolerado por el paciente ⁸³⁻⁸⁶.

Lo más complicado es escoger la estrategia terapéutica eficaz en el momento oportuno, siendo el mejor coste-efectiva, para incidir en la reducción de complejidad de la herida, tratar los síntomas, expectativas y mejorar la calidad de vida del paciente ^{82,83,86-88}.

3.5.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

El dolor irruptivo, a diferencia del dolor persistente, suele ser consecuencia del daño tisular producido por los cambios regulares de vendaje y las curas o desbridamiento de las úlceras.

Siendo el dolor uno de los síntomas más prevalentes en las UMMII. Debe evaluarse por 3 motivos principales:

- Mejora la calidad de vida del paciente
- Evita el edema secundario debido al declive de MMII que adoptan los pacientes
- Elimina la aprehensión frente a las curas.

Por tanto, es necesario establecer protocolos de tratamiento apropiados y estandarizados para el mejor manejo del dolor y minimizar efectos secundarios farmacológicos y la toxicidad. El dolor debe evaluarse de forma verbal y con evaluaciones conductuales, con el soporte de cuestionarios y escalas. El tratamiento debe iniciarse sin dilación, mediante analgesia vía oral, parenteral o local, basándonos en la escala analógica de la OMS modificada (ANEXO 5)^{7-9,89}. No tiene por qué comenzar siempre por el escalón 1; en función de la evaluación del dolor, puede ser preciso comenzar con un escalón superior. Un aspecto importante a tener en cuenta es que no deben administrarse dos opioides, uno débil o uno potente, de forma simultánea.

3.5.2.1 TRATAMIENTO ANALGÉSICO SISTÉMICO: AINES

El paracetamol y los AINES son efectivos para el control del dolor leve-moderado, llegando incluso a controlar dolor intenso gracias a su componente antiinflamatorio. Por otro lado, tienen techo terapéutico, el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de que aparezcan efectos secundarios. Algunos de estos efectos secundarios se producen por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas como las erosiones y perforaciones del tracto digestivo, esofagitis, gastroduodenitis, disfunción renal, lesiones tóxicas, náuseas, úlceras y diarrea entre los más comunes ⁹⁰.

No existe, en este momento, ningún AINES asociado a apósito con dosis suficiente que suponga una alternativa eficaz a la administración de AINES por otras vías.

3.5.2.2 TRATAMIENTO ANALGÉSICO SISTÉMICO: OPIÁCEOS

Los opioides débiles (codeína y tramadol), se utilizan cuando el dolor es moderado (EVA 5-6). Hay que tener en cuenta que no todos los tipos de dolor tienen la misma sensibilidad al tratamiento con opioides.

Los opioides potentes se emplean cuando el dolor es intenso (EVA 7-10). El fármaco de elección es la morfina, ya que tiene una eficacia analgésica contrastada, se puede administrar por cualquier vía, sus reacciones adversas son predecibles y controlables y no tiene techo terapéutico. Entre los preparados opioides de administración tópica para el tratamiento de las úlceras dolorosas, el gel de morfina ha demostrado eficacia en el control del dolor ⁹¹⁻⁹³, aunque no puede considerarse una alternativa a la morfina administrada por otras vías ⁹⁴. Actualmente, no está comercializado y se prepara como fórmula magistral ⁹⁵.

Con mayor capacidad para tratar el dolor, se convierten en medicamentos de difícil manejo debido a los efectos secundarios tan perjudiciales que un mal uso conlleva, entre ellos vértigos, visión borrosa, anorexia, depresión y efectos a nivel cardiovascular como la depresión respiratoria, dependencia física y su dependencia.

Esta medicación puede multiplicar su toxicidad en pacientes frágiles, con enfermedades crónicas, polimedicados y en mayores de 65 años. No es un tratamiento sin riesgos, por ende, se buscan alternativas más efectivas para el manejo del dolor que no conlleven estos efectos adversos que impacten tan agudamente en su calidad de vida ⁹⁵.

3.5.2.3 TRATAMIENTO ANALGÉSICO TÓPICO: ANESTÉSICOS TÓPICOS

La crema EMLA®[®], cuyas siglas corresponden a “Eutectic Mixture of Local Anesthetic”, es una combinación de lidocaína y prilocaína, ambas al 2,5%, produce anestesia dérmica mediante la liberación de los principios activos hacia las capas de la epidermis y la dermis de la piel y su acumulación en las zonas próximas a los receptores del dolor y terminaciones nerviosas. La absorción sistémica depende de la dosis, área y tiempo de aplicación.

Su aplicación en piel íntegra, bajo un vendaje oclusivo, precisa de 1-2 horas para asegurar la anestesia. En las úlceras de extremidades inferiores, se obtiene anestesia suficiente a los 30 minutos después de la aplicación. Un tiempo desde la aplicación de 60 minutos puede mejorar la eficacia anestésica¹⁰. Debe aplicarse bajo un vendaje oclusivo y el procedimiento debe iniciarse antes de que transcurran 10 minutos después de retirar la crema, ya que no se dispone de datos clínicos de tiempos superiores de espera. Existe evidencia de que la aplicación antes del desbridamiento en úlceras venosas de extremidades inferiores reduce el dolor^{11,96}. También se dispone de referencias en la literatura de la utilización de lidocaína por vía tópica. La mayoría recogen el uso de lidocaína al 5%^{97,98}, pero la experiencia es limitada y no hay preparaciones comercializadas en España, por lo que se elabora como fórmula magistral.

3.6 SEVOFLURANO

El sevoflurano es un agente anestésico halogenado derivado del éter, son líquidos volátiles a temperatura ambiente, esto permite su administración vía inhalatoria para la inducción o el mantenimiento de la anestesia general, que es la indicación actualmente aprobada para el uso de sevoflurano. Entre el 95-98% del sevoflurano inhalado es eliminado a través de los pulmones y un 2-3% a través del riñón, en forma de metabolitos no activos. La mayor parte del fluoruro se fija al hueso, y una pequeña cantidad se elimina por el riñón, pero hay controversia con el sevoflurano, pues la biotransformación es hepática, y no intrarrenal.

La distribución y la eliminación del fármaco es multicompartimental, afectando a pulmones, tejidos muy bien irrigados como el hígado, músculos, grasa adyacente a órganos bien irrigados y grasa periférica ^{99,100}.

Según lo descrito en su ficha técnica, Centro de Información de Medicamentos (CIMA) está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos de pacientes adultos y niños hospitalizados o ambulatorios. Es un compuesto con una alta seguridad clínica avalado por múltiples estudios y ampliamente utilizado a nivel mundial ¹². La presentación en la que nos lo encontramos es en formulación líquida al 100% para inhalación del vapor. El producto se conserva en un envase ámbar de naftalato de polietileno de 250 mL, y se conserva a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, presentando una adecuada estabilidad física y química ¹². Se administra habitualmente mediante inhalación a través de un vaporizador calibrado, con un valor medio de concentración alveolar mínimo (CAM) variable según la edad. La CAM disminuye con la edad y con la incorporación de óxido nitroso. Es un líquido, incoloro, volátil, no inflamable, sin aditivos ni conservantes ^{101,102}.

Su uso demuestra seguridad en embarazadas para la anestesia durante la cesárea y también durante la anestesia neonatal. Sin embargo, la ficha técnica del Sevoflurano indica que dada a la falta de estudios adecuados y bien controlados en embarazadas y lactancia, no debe utilizarse si no es claramente necesario y en caso de su utilización en la lactancia se recomienda la interrupción de la lactancia durante las 48 horas posteriores a la administración de sevoflurano ¹². Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida previa y en sujetos con susceptibilidad genética de hipertermia maligna. Se debe administrar con

precaución en individuos con prolongación del intervalo QT, con elevación de la presión intracraneal y con trastornos mitocondriales. La FDA recomienda su empleo con precaución en pacientes con enfermedad renal concomitante. No se ha reportado potencial de nefrotoxicidad, y el riesgo de hepatotoxicidad es mínimo o nulo, por lo que puede administrarse en pacientes con deterioro de la función renal, hepática y en obesos ^{12,100,103-105}.

MECANISMOS EXACTOS DE ACCIÓN DEL SEVOFLURANO

Después del descubrimiento en 1970 del sevoflurano inhalatorio, aún se desconoce cuál es su mecanismo de acción. Existen diferentes hipótesis, pero no hay un mecanismo unívoco identificado. Aun así, su perfil de seguridad garantiza su continuada utilización en el campo de la anestesia ¹².

Con respecto a su eficacia como analgésico periférico, se habían considerado que los anestésicos éteres halogenados inhalados carecían de efecto analgésico a nivel periférico. Esto es debido a que los estudios llevados a cabo han sido en su forma inhalada en lugar de realizar una aplicación tópica. Con los estudios que se han llevado a cabo a nivel tópico, es coherente afirmar que existe una acción analgésica a nivel periférico, aunque se desconozca el mecanismo de acción que bloquea la transmisión del estímulo doloroso tras la aplicación tópica de este anestésico ^{14,17-19,29,106-110}.

3.6.1 SEGURIDAD DEL SEVOFLURANO TÓPICO

3.6.1.1 EFECTOS SISTÉMICOS PARA EL PACIENTE

La mayoría de las reacciones adversas son transitorias y tienen un grado de gravedad de leve a moderado. El efecto más frecuente es la depresión cardiorrespiratoria y a nivel del SNC dosis dependiente, que se corrige disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano ^{12,100}.

Con respecto a reacciones adversas, en su aplicación tópica no se han comunicado ninguno a nivel sistémico. No hay evidencia concluyente de efectos de los anestésicos volátiles sobre la reproducción humana. No se ha demostrado con evidencia anomalías en niños recién nacidos de mujeres anestesiadas con sevoflurano durante el embarazo. Tampoco hay trabajos que reseñan que la exposición ambiental al sevoflurano interfiera con el rendimiento óptimo en test psicológicos, sí que está evidenciado el efecto secundario en profesionales sanitarios que están expuestos a la volatilización ¹¹¹⁻¹¹².

3.6.1.2 EFECTOS LOCALES PARA EL PACIENTE

Con respecto a reacciones adversas se han observado efectos locales, siendo el más frecuente referido por los pacientes el prurito leve y transitorio, especialmente en la piel perilesional, que suele ser bien tolerado y no está siendo un motivo para los pacientes a rechazar el tratamiento ^{84,106,107,111-112}.

3.6.1.3 EXPOSICIÓN AMBIENTAL LABORAL

El sevoflurano es un líquido volátil a temperatura ambiente. La fricción volatilizada puede ser inhalada tanto por el paciente como por el sanitario que lo aplica, de modo que estarían expuestos a sufrir efectos descritos con la inhalación de gases anestésicos en quirófano, principalmente mareo, cefalea, náuseas, malestar general, bradicardia, disminución de la frecuencia respiratoria, hipotensión, escalofríos y somnolencia ¹¹³.

Excepcionalmente, altas concentraciones de sevoflurano ambiental puede causar pérdida de conciencia por desaturación arterial periférica ¹¹⁴. También puede provocar irritación cutánea con enrojecimiento y sequedad, e irritación ocular con eritema y dolor ¹¹⁵.

Los niveles de exposición de los profesionales sanitarios a diferentes gases anestésicos no están uniformemente regulados entre países ¹¹⁵⁻¹¹⁷. A destacar, España carece de regulación específica para el sevoflurano ¹¹⁷.

3.6.1.4 TOXICIDAD MEDIOAMBIENTAL

El grupo de éteres anestésicos volátiles cuenta con una normativa que limita la exposición ambiental máxima, pero no existe acuerdo entre países. España carece de la regulación del límite de exposición ambiental del Sevoflurano empleado como anestésico inhalatorio.

En un estudio que se llevó a cabo para medir los valores ambientales de Sevoflurano irrigado directamente en la UC no se llegaron a los niveles límite que tienen establecidos Finlandia, Suecia y Noruega, pues no llega en periodos cortos de 15 minutos a más de 10 ppm. En el estudio no se han estudiado los efectos que produce en los pacientes y profesionales sanitarios expuestos. Sin embargo, da recomendaciones para disminuir el efecto de gas invernadero que produce como aplicar en Sevoflurano en jeringas precargadas y en administrar la dosis más baja-efectiva, además de, ventilar la habitación y usar una mascarilla FFP2 ¹¹⁸.

3.6.2 EFECTOS DEL SEVOFLURANO

3.6.2.1 EFECTO VASODILATADOR

Los efectos vasculares de los anestésicos volátiles, como halotano, isoflurano, desflurano y enflurano, son multifactoriales y específicos de tejidos, varias publicaciones evidencian que es por inhibición directa de las proteínas contráctiles del músculo liso vascular ¹¹⁹.

El sevoflurano también ofrece efecto vasodilatador similar a los anestésicos mencionados anteriormente, pero los mecanismos de acción son diferentes ¹²⁰. Un estudio reporta que el sevoflurano tiene un efecto directo inhibitorio del músculo liso vascular independiente del endotelio, y de mecanismo desconocido ¹²¹.

3.6.2.2 EFECTO BACTERICIDA

Los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre el crecimiento bacteriano han mostrado resultados contradictorios ¹²². En múltiples trabajos *in vitro*, diversos fármacos anestésicos han demostrado propiedades antibacterianas. Los anestésicos éteres, halotano, isoflurano y enflurano presentan actividad bactericida frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa* ¹²³.

Un experimento analizó in vitro el efecto de sevoflurano e isoflurano en forma líquida sobre diversas cepas, donde proponen que ambos tienen una actividad antibacteriana in vitro contra patógenos resistentes a antibióticos convencionales, siendo los microorganismos Gram negativos más sensibles ¹²⁴.

3.6.2.3 EFECTO CICATRIZANTE

Diversos anestésicos volátiles como el halotano, isoflurano y enflurano, incluyendo el sevoflurano, pueden modular la respuesta inmune, independientemente de la cirugía, hasta varios días después del tratamiento anestésico ¹²⁵.

Sin embargo, faltan estudios para afirmar realmente el efecto de los anestésicos volátiles sobre el proceso de curación de heridas y su mecanismo de acción.

3.6.2.4 EFECTO ANALGÉSICO

El sevoflurano y otros derivados halogenados del éter producen un efecto analgésico/anestésico importante cuando son administrados en su formulación líquida directamente al sistema nervioso central ¹²⁶, concretamente a la médula espinal, pero se le consideraba carente de efecto analgésico a nivel periférico ¹²⁷.

Sin embargo, en los últimos años se están comunicando experiencias clínicas en las que el sevoflurano produce un efecto analgésico considerable sobre heridas dolorosas cuando es irrigado en su presentación líquida sobre el lecho de dichas heridas.

Este efecto analgésico se caracteriza por instaurarse en escasos minutos, ser lo bastante intenso como para permitir el desbridamiento mecánico de las heridas, y prolongar su efecto durante varias horas ^{14,17,18,23-26,29106-110}.

4. HIPÓTESIS

La administración tópica de Sevoflurano antes de la curación de úlceras de origen venoso puede proporcionar una analgesia prolongada durante el procedimiento, lo que permite una curación más efectiva con una menor sensación de dolor. Además, puede acelerar el proceso de cicatrización y reducir la necesidad de fármacos para el tratamiento del dolor después del procedimiento. Esto tiene un impacto positivo en la calidad de vida del paciente y en su capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria de manera más efectiva.

5. PREGUNTA PICO

Paciente: Pacientes mayores de 18 años, tanto hombres como mujeres, conscientes y orientados, que sufren de úlceras venosas dolorosas, con una puntuación en la Escala Visual Analógica (EVA) superior a 3, y que asisten con frecuencia semanal a las consultas de la unidad de vascular del Hospital General Vall d'Hebron.

Intervención: El grupo experimental recibirá la aplicación de 1 ml/cm² de Sevoflurano como analgésico tópico antes de realizar la cura de la úlcera venosa.

Comparación: El grupo control recibirá la cura convencional de la úlcera venosa sin la aplicación previa de Sevoflurano Tópico.

Resultado: ¿Reduce el dolor? ¿Disminuye la administración de analgesia previa y posterior? ¿Acelera el proceso de cicatrización? ¿Ha variado la calidad de vida? ¿Produce efectos secundarios en el paciente y en el profesional sanitario? ¿Existen diferencias significativas entre ambos grupos?

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este estudio es investigar la posible asociación entre el uso de Sevoflurano tópico a una dosis de 1 ml/cm² y la efectividad analgésica y cicatrizante en pacientes que padecen úlceras venosas en miembros inferiores. Además, se busca evaluar la relación entre los resultados obtenidos y la calidad de vida de los pacientes afectados por estas úlceras.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir la calidad analgésica obtenida durante el procedimiento de curación de la úlcera venosa utilizando Sevoflurano tópico, mediante la monitorización del dolor con la escala EVA.
- Medir la calidad analgésica obtenida después del procedimiento de curación de la úlcera venosa usando Sevoflurano tópico, mediante la monitorización del dolor con la escala EVA.
- Evaluar la cicatrización de la úlcera venosa mediante la escala Resvech 2.0, además del seguimiento iconográfico de la úlcera venosa.
- Registrar y evaluar la duración del efecto analgésico, desde la instilación previa a la curación hasta que el paciente vuelva a precisar medicación analgésica habitual.
- Evaluar la calidad de vida del paciente empleando la Escala CCVUQ-e previo a las curas y tras finalizar el tratamiento.

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El proyecto de investigación se basa en un estudio experimental de casos y controles, en el que se aplicará sevoflurano tópico en las heridas al grupo experimental, mientras que al grupo control se le proporcionará la cura estándar determinada por la enfermera de CCEE.

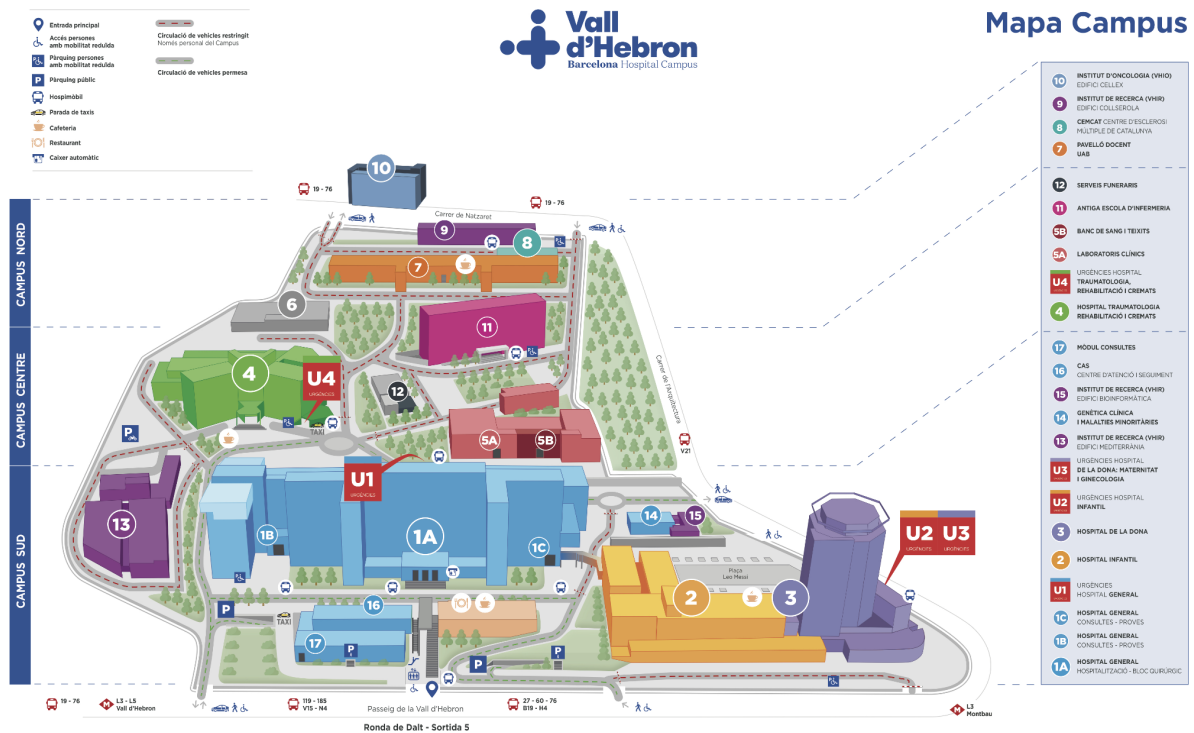
Después de administrar los tratamientos correspondientes, se recopilarán datos para comparar los resultados entre los dos grupos y determinar si el uso de sevoflurano tópico es más efectivo que la cura estándar. Para informar de estos resultados de un estudio de casos y controles, es recomendable seguir la guía CONSORT ¹²⁸ (CONSolidated Standards Of Reporting Trials) y crear un diagrama de flujo CONSORT para informar de manera adecuada los detalles del estudio.

7.2 ÁMBITO DE ESTUDIO

El ámbito de estudio será un centro de tercer nivel y alta complejidad ubicado en Barcelona y gestionado por el Institut Català de la Salut (ICS): el Hospital Universitario de Vall D'hebrón (HUVH). El HUVH es un complejo sanitario, docente e investigador con más de 7.500 profesionales, incluyendo más de 1.700 enfermeras. Es uno de los tres hospitales en Barcelona bajo la gestión del ICS, y es el complejo hospitalario más grande de Cataluña y uno de los más grandes de España. Es un referente en una gran variedad de servicios y procedimientos de alta complejidad.

Las consultas de enfermería vascular, ubicación del estudio, se encuentran en el anexo de la tercera planta del Hospital General, donde hay dos consultas atendidas por tres enfermeras que participarán en el estudio. En la imagen 1 se muestra la ubicación de estas consultas en el edificio 1C - 3ª planta.

Imagen 1: Mapa Campus Hospital Universitario Vall d'Hebrón



Fuente: Página web del Vall Hebrón (<https://www.vallhebron.com/es/mapa>)

7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

7.3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes ambulatorios con úlceras de etiología venosa que precisen de seguimiento y acudan a las CCEE de la Enfermera de vascular del Hospital Universitario Vall d'Hebrón durante el período comprendido entre septiembre de 2023 a septiembre de 2024.

7.3.2 MUESTRA ACCESIBLE

La muestra accesible para este proyecto de investigación es la población de estudio que cumplan con los criterios de selección. Se llevará a cabo una aleatorización de la muestra que permitirá una distribución en el grupo control o el de intervención mediante un sistema informático de generación de números aleatorios.

El cálculo muestral será probabilístico y se basará en el número total de visitas durante el año 2019-2020 en las consultas externas de Vascular, el cual se estima en 12,000 pacientes por año, según la memoria institucional. El cálculo será estimado, pues no hay un registro que

especifique cuantos de estos pacientes acudieron por úlceras venosas. Para obtener una muestra representativa del total, se utilizará el programa GRANMO con un intervalo de confianza del 95%, considerando la máxima indeterminación de $p=0,5$ y una pérdida del 15%. Se recomendará una muestra de 400 sujetos en cada uno de los grupos para garantizar una potencia suficiente en el análisis de las diferentes variables.

7.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes que formarán parte del estudio se seleccionarán mediante los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- ❖ Pacientes mayores de 18 años ambulatorios que acuden a CCEE de vascular para curación de úlceras de etiología venosa de grado C6 (úlceras abiertas) en la clasificación CEAP^{54,55}.
- ❖ Tener una puntuación de dolor igual o mayor a 3 en la escala EVA asociada a la úlcera venosa.
- ❖ Firmar el consentimiento informado previa información del estudio por parte del profesional de enfermería (ANEXO 6, 7 Y 8).

Criterios de exclusión

- ❖ Tener una historia personal de alergia o hipersensibilidad demostrada al Sevoflurano.
- ❖ Tener antecedentes personales de episodio de hipertermia maligna.
- ❖ No poder dar continuidad a las sesiones programadas por motivos neurológicos, psicológicos o psiquiátricos.
- ❖ Tener deterioro cognitivo moderado-grave.
- ❖ Tener barrera lingüística que impida la comprensión del castellano, catalán o inglés.
- ❖ Presentar úlceras cutáneas secundarias a otra causa diferente de la etiología venosa.
- ❖ Tener otra causa de dolor intenso diferente a la úlcera venosa.
- ❖ Ser pacientes oncológicos activos.
- ❖ Estar embarazadas o en periodo de lactancia.
- ❖ Desear abandonar el estudio durante el periodo de estudio.

Criterios de salida del estudio

- ❖ Retirarse voluntariamente del estudio por falta de interés o incapacidad para continuar participando.
- ❖ Desarrollar una enfermedad o condición incompatible con la continuación del estudio, como un diagnóstico de una enfermedad grave o una complicación relacionada con el tratamiento o la intervención en el estudio.
- ❖ No cumplir con los criterios de inclusión o exclusión establecidos para el estudio. Es posible que un paciente se incluya en el estudio inicialmente, pero luego se descubra que no cumple con ciertos criterios importantes para la investigación.
- ❖ No acudir a más de 2 consultas de curas programadas.
- ❖ Fallecer durante el estudio.

7.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables independientes hacen referencia a la intervención enfermera que se llevará a cabo de manera programada durante las visitas consecutivas, siguiendo el criterio de la enfermera especialista en vascular. El grupo control será sometido a la intervención enfermera que establece el protocolo de la institución, consistente en la cura de la UEEII. Por su parte, el grupo de intervención será tratado con sevoflurano tópico.

En cuanto a las variables dependientes, se refieren a aquellas que se recopilaron en ambos grupos. La Tabla 5 muestra las variables que se recogerán durante el estudio así como su definición conceptual y operacional

Tabla 5. Variables independientes y dependientes.

DATOS	VARIABLE		TIPO DE VARIABLE
	Definición conceptual	Definición operacional	
VARIABLE INDEPENDIENTE	Medición del dolor en reposo antes, durante y al finalizar la cura	Escala EVA (0-10)	Cuantitativa
	Tiempo de latencia en hacer efecto analgésico	Especificar en Minutos	Cuantitativa
	Duración del efecto analgésico postadministración de sevoflurano	Especificar en Horas	Cuantitativa
	Tiempo para realizar la cura	Especificar en H:M	Cuantitativa
	Tiempo de evolución de la UV	Especificar en Días	Cuantitativa nominal
VARIABLE DEPENDIENTE	Característica de la úlcera venosa	Escala Resvech 2.0	Cuantitativa
	Calidad de Vida	CCVUQ-e	Cuantitativa
	Grado de Satisfacción del paciente con la analgesia recibida	Cuestionario de elaboración propia.	Cuantitativa
	Fármaco y dosis consumida para el dolor asociado a la UV	Enumerar	Cualitativa nominal policotómica
	Ingesta de analgésicos para controlar el dolor que origina la úlcera	Especificar Día:Hora Fármaco y dosis	Cuantitativa
	Detección de efectos adversos locales y sistémicos.	Sí/No	Cualitativa dicotómica
	Tratamiento requerido	Especificar	Cualitativa

Fuente: Elaboración propia

7.5.1 VARIABLES DE DISTORSIÓN

Aunque no se hayan descrito variables de distorsión al inicio del estudio, siempre existe la posibilidad de que puedan surgir durante el desarrollo del mismo y es necesario estar atentos a ello.

7.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararán los casos y los controles, tales como características sociodemográficas y variables clínicas, que fueron informatizados en una base de datos en formato MS Access. En este caso, se elegirá el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 12.0 en castellano, debido a su amplia popularidad y facilidad de uso. Este software es utilizado comúnmente en estudios de ciencias sociales y de la salud, y ofrece una amplia gama de herramientas para el análisis de datos cuantitativos. Por otro lado, el programa EPIDAT 3.1 se emplea comúnmente en estudios epidemiológicos y es especialmente útil para el análisis de datos en estudios de casos y controles, estudios transversales y estudios de cohortes.

Se realizará un estudio en el que las variables cualitativas se podrán expresar como porcentajes y frecuencias absolutas y las variables numéricas se indicarán mediante la media y la desviación típica, cuando sigan distribución normal, o con la mediana y el rango intercuartílico si no siguen una distribución normal y se analizarán con pruebas no paramétricas. Se comprobará el comportamiento normal de las variables numéricas a través de la prueba estadística Kolmogórov-Smirnov y el de Shapiro-Wilk.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el test de chi cuadrado o test de Fisher (cuando se encuentren valores esperados menores a cinco) para variables categóricas. Además, para las variables numéricas se empleará la prueba de t-student o Mann-Whitney según la normalidad de la variable. Asimismo, se realizará la estimación mediante los intervalos de confianza de las proporciones o las medias con una confiabilidad del 95%.

En el análisis estadístico de un estudio de casos y controles, la Odds Ratio (OR) se puede estimar usando el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Además, se pueden calcular intervalos de confianza para la OR usando métodos de aproximación o mediante el uso de modelos de regresión logística.

Para evaluar la significancia estadística de la diferencia entre los grupos, se puede realizar un test de hipótesis y calcular el intervalo de confianza (IC) para el riesgo relativo (RR) o la OR. Si el intervalo de confianza no incluye el valor 1, se puede concluir que hay una diferencia significativa entre los grupos y que el tratamiento experimental es más efectivo que la cura normal.

8. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA A ESTUDIO

8.1 PROCESO FORMATIVO DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Se describe el proceso formativo para las enfermeras que formarán parte del equipo investigador, compuesto por el Investigador Principal (IP) y tres enfermeras asignadas al Centro de Cirugía Endovascular (CCEE). El IP será el encargado de capacitar al personal de enfermería en la aplicación del Sevoflurano Tópico y la recolección de datos para el estudio. La formación se llevará a cabo en tres días fuera de su horario habitual, con un total de seis horas, y se contabilizará como curso de formación continuada. La formación se impartirá en las salas disponibles para la formación continuada en la 11ª planta del Hospital General.

En el taller, se enseñará a captar pacientes para el estudio, los criterios de inclusión y exclusión, las variables para la recolección de datos, la forma de recopilarlos y se practicará la aplicación del Sevoflurano Tópico. También se explicará cómo solicitar la distribución protocolizada del Sevoflurano Tópico precargado en jeringas de 10 ml desde la Farmacia Hospitalaria. Se utilizará un soporte audiovisual en formato PowerPoint para facilitar el aprendizaje. Una vez iniciada la captación de pacientes, se realizará una reunión cada dos semanas con el IP para revisar la evolución de los pacientes y resolver dudas. La frecuencia de las reuniones se podrá acortar según sea necesario para el estudio.

Se creará una hoja común de recolección de datos en el software informativo del Gacela, que permitirá registrar las características de la úlcera utilizando la Escala CEAP^{54,55} y Resvech^{56,57}, así como el dolor mediante la escala EVA^{73,74}. Se solicitará al departamento gestor del Gacela que incluya la Escala CCVUQ-e⁶¹ para un seguimiento óptimo. La inclusión de estas escalas y cuestionarios en un software conocido y empleado por el personal sanitario facilitará el trabajo de las enfermeras y minimizará los errores en la transferencia de información de formato papel a digital.

Por último, se enseñará al personal de enfermería como realizar la fotografía y vincularla al episodio de visita correspondiente en el Historial Clínico del paciente, previo al consentimiento oral del paciente.

Todos los datos, variables y eventualidades que se produzcan durante la investigación se registrarán en el software Gacela por el facultativo responsable de la técnica, incluyendo las escalas y cuestionarios de cada participante.

8.2 TÉCNICA DE CURA CON SEVOFLURANO TÓPICO

El espacio

La curación se llevará a cabo en la CCEE de Vascular, un espacio habilitado para las curas individuales de pacientes ambulatorios y equipado con una ventana. Será necesario ventilar bien la habitación, colocar una camilla cercana y una luz adecuada. El paciente se colocará en la camilla en la posición que permita el mejor acceso a la úlcera venosa.

La evaluación comenzará en la primera consulta del paciente, donde se valorará la úlcera venosa y continuará durante las próximas visitas, donde se llevará a cabo el procedimiento de curación después de la administración de Sevoflurano Tópico.

El fármaco

La prescripción de Sevoflurano Tópico mediante irrigación directa en la herida es de uso "off label" o fuera de ficha técnica, ya que se utiliza en una indicación totalmente distinta a la aprobada en ficha técnica y en condiciones diferentes a las autorizadas por una vía de administración diferente. Por este motivo, será necesario obtener la aprobación del comité del AEMPS y del CEIM para su empleo compasivo.

Las jeringas precargadas de 10 mL de Sevoflurano se prepararán en Farmacia Hospitalaria y se dispensarán al servicio de CCEE de Vascular. Se almacenarán en la nevera debidamente etiquetada por día de recepción y apertura. El Sevoflurano se entregará en jeringas precargadas de polipropileno ámbar y cerradas con un tapón luer lock. Antes de administrar el producto, tanto el profesional sanitario como el paciente deben colocarse una mascarilla, en el caso de la enfermera deberá ser una FFP2.

A continuación, se ha elaborado un protocolo de tratamiento que utiliza Sevoflurano Tópico como analgésico para aplicar durante la cura de úlceras venosas. Este protocolo será entregado a las enfermeras encargadas de las curas (ver Anexo 10).

8.2.1 PROTOCOLO DE CURA CON APLICACIÓN DEL SEVOFLURANO TÓPICO

El tratamiento con Sevoflurano Tópico para úlceras venosas comienza retirando el vendaje para descubrir la úlcera y se realiza una higiene adecuada de la herida. Durante este proceso, se elimina el tejido desvitalizado superficial, elementos residuales y el biofilm, además de limpiar la piel perilesional para descontaminar la zona. Para llevar a cabo esta limpieza, se utilizan gasas con jabón antiséptico o antimicrobiano, u otras soluciones apropiadas. Este primer paso prepara la herida para el desbridamiento, que consiste en la completa extracción del tejido desvitalizado adherido hasta producir un sangrado preciso, siempre y cuando el paciente lo consienta y tolere. Esto deja el lecho de la úlcera y los bordes con tejido sano, lo que permitirá la progresión del tejido saludable hasta su cicatrización ¹²⁹⁻¹³⁰.

El lecho de la úlcera se debe secar bien con gasas estériles antes de aplicar el Sevoflurano, ya que este es hidrófobo y no penetrará en tejido húmedo. Para minimizar el efecto adverso principal, el prurito, se pueden proteger los bordes con vaselina o pomada de zinc y absorber el exceso de producto con una gasa. El Sevoflurano se administra utilizando jeringas precargadas, la cantidad dependerá del tamaño de la úlcera, con la idea de instilar 1 mL/cm². Después de la instalación, se cubre la úlcera con una gasa estéril escurrida en suero fisiológico para evitar que se volatilice, siendo la pérdida del producto mínima e incrementando la absorción tópica.

El tiempo que dura el tratamiento dependerá del criterio de la enfermera de curas y la cura individualizada de cada paciente. En general, se espera que el Sevoflurano Tópico proporcione un efecto analgésico óptimo dentro de los 2-10 minutos posteriores a su aplicación. Si el paciente experimenta dolor después del desbridamiento de tejido, se puede volver a aplicar Sevoflurano en dosis bajas. Es importante tener en cuenta que si la úlcera venosa presenta placas necróticas o es exudativa, la penetración del Sevoflurano puede ser difícil. En tales casos, se pueden tomar medidas adicionales para facilitar la absorción del medicamento:

- Placas necróticas. Dificulta la penetración del Sevoflurano. Se puede infiltrar debajo de la escara con una aguja para la posterior retirada de la placa necrótica.

→ Úlceras exudativas. Difunde con dificultad por el exceso de líquido por ser un medicamento hidrófobo. Secar muy bien el lecho ulceral, aplicar sevoflurano y tapar la herida con un apósito plastificado para fomentar la absorción del sevoflurano.

Después de la limpieza y secado de la herida, se procede con la cura personalizada e individualizada que precise cada paciente, incluyendo la aplicación de emolientes, apósitos para la oclusión de la úlcera venosa y un vendaje compresivo acorde a sus necesidades.

La duración del tratamiento será hasta que se cure la úlcera venosa o el paciente abandone el estudio. Se deben tener en cuenta los posibles efectos secundarios y las precauciones que deben tomarse durante el tratamiento.

8.3 ACTUACIÓN ANTE EVENTOS ADVERSOS

Es importante estar atentos a la aparición de efectos adversos después de la aplicación tópica de sevoflurano durante el proceso de curación y después de la técnica. Los efectos adversos locales conocidos hasta ahora incluyen prurito, escozor, dolor, calor, quemazón, eritema y eccema. Si se requiere tratamiento para estos efectos, se debe registrar el tipo de tratamiento administrado (emolientes, crema, pomada, analgesia oral).

Es fundamental suspender inmediatamente el tratamiento si se presentan signos o síntomas de depresión cardiovascular, respiratoria y/o neurológica. En este caso, se debe notificar al Centro de Farmacovigilancia correspondiente para su registro y seguimiento. Si el personal sanitario presenta signos o síntomas neurológicos, cardiovasculares y/o respiratorios graves, se debe notificar a Prevención de Riesgos Laborales y suspender el tratamiento de inmediato.

Además, es crucial registrar cualquier alergia o reacción local y sistémica en el programa informático Gacela. En la pestaña “Heridas” se pueden incluir las características de las úlceras y los posibles efectos locales asociados al tratamiento. Esto facilitará el seguimiento y la gestión de posibles efectos adversos en el futuro.

En definitiva, la respuesta ante eventos adversos es fundamental para garantizar la seguridad y la salud de los pacientes y del personal sanitario. Por lo tanto, es esencial estar atentos a cualquier posible efecto adverso y tomar las medidas necesarias en consecuencia.

8.4 ICONOGRAFÍA DE LA ÚLCERA VENOSA

Para realizar y almacenar una fotografía de una úlcera venosa, sigue estos pasos ¹³¹:

1. Prepara el equipo: Asegúrate de tener la webcam operativa de uso médico que pueda capturar detalles precisos.
2. Preparación del paciente: Coloca al paciente en una posición cómoda y adecuada para acceder a la úlcera venosa. Asegúrate de que la herida esté limpia y seca antes de tomar la fotografía.
3. Iluminación adecuada: Busca una iluminación adecuada que permita una buena visualización de la úlcera venosa. Evita sombras y asegúrate de que la luz sea lo suficientemente brillante para capturar los detalles necesarios.
4. Enfoque y encuadre: Asegúrate de que la cámara esté enfocada correctamente en la úlcera venosa. Ajusta el encuadre para capturar la herida en su totalidad y centrarte en los detalles relevantes.
5. Captura la imagen: Toma la fotografía manteniendo la cámara estable. Intenta capturar diferentes ángulos si es necesario para obtener una visión completa de la úlcera. Recuerde cubrir las zonas sensibles con un paño.
6. Almacenamiento de la imagen: Transfiere la fotografía a la computadora. Guarda la imagen en un formato adecuado, como JPEG o PNG, y asegúrate de etiquetarla correctamente con la información del paciente, la fecha y hora.
7. Registro en el historial clínico: Sube la imagen al historial clínico del paciente, vinculándola a la visita correspondiente. Asegúrate de seguir los protocolos de seguridad y privacidad de datos al realizar esta acción.

Recuerda que es importante seguir las políticas y procedimientos establecidos por tu institución de atención médica para la toma y almacenamiento de imágenes clínicas, y siempre obtener el consentimiento informado del paciente antes de capturar cualquier imagen

8.5 GRUPO CONTROL

El grupo de control consiste en un conjunto de individuos que tienen características similares a las del grupo de casos, en particular la presencia de úlceras venosas. Para ser incluidos en el grupo de control, los individuos deben cumplir con los criterios de inclusión previamente definidos y ser asignados aleatoriamente al grupo de control o al grupo experimental.

Los individuos del grupo de control no recibirán la intervención de la aplicación de sevoflurano tópico en la úlcera venosa durante la curación. En su lugar, recibirán el tratamiento estándar de cuidados de enfermería para las úlceras venosas. Este tratamiento generalmente implica una evaluación cuidadosa de la herida, la limpieza adecuada de la herida con lo que convenga, el tratamiento de la causa subyacente, como la insuficiencia venosa crónica, y la aplicación de apósitos apropiados, como hidrocoloides, alginatos, espumas, geles o apósitos de plata. Los cambios de apósito deben realizarse regularmente según la cantidad de exudado producido por la herida y el tipo de apósito utilizado. Además, se debe hacer un seguimiento regular de la herida para evaluar su progreso y realizar ajustes en el tratamiento según sea necesario. Esto será realizado por la enfermera responsable de los cuidados de la úlcera venosa en cuestión.

9. PLAN DE VISITAS DETALLADO Y RECOGIDA DE DATOS

A continuación se describe cómo se llevará a cabo la recogida de datos en el estudio. Este plan consta de las 3 primeras visitas, a partir de la cual se irán repitiendo las mismas mediciones hasta finalizar el tratamiento. La primera visita será común para pacientes del grupo control y experimental.

9.1 PRIMERA VISITA

De los pacientes que acuden a las consultas de enfermería vascular para cura ambulatoria y que cumplan los criterios de inclusión, se les invitará a participar en el estudio. Se les explicará en qué consiste, los riesgos y beneficios de la utilización de sevoflurano. A continuación, se realizará una asignación aleatoria para determinar si serán asignados al grupo control o experimental. Sin el consentimiento firmado, no se llevará a cabo ningún procedimiento de cura con este fármaco con indicación “off label” o uso compasivo. En la

primera visita, no se aplicará el sevoflurano tópico. En esta primera visita, se recogerán los siguientes datos:

- Registrar edad, sexo, factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, síndrome metabólico y consumo de tabaco y/o alcohol), consultando el Historial Clínico.
- Valorar el dolor previo a la cura mediante la Escala EVA.
- Valorar el dolor durante la cura mediante la Escala EVA.
- Recoger información sobre la medicación pautada para el tratamiento antiálgico de la úlcera venosa.
- Explorar las características de la herida, como el tiempo de evolución, localización, tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, tejido necrótico, fibrina, signos de IVC y palpación de pulsos, utilizando la Escala RESVECH 2.0 y CEAP (Anexo 1 y 2).
- Realizar una fotografía de la úlcera venosa previo a la cura.
- Registrar el tiempo necesario para realizar la cura habitual.
- Consultar en el Historial Clínico el tipo de curas realizadas previamente.
- Evaluar la calidad de vida mediante el CCVUQ-e (Anexo 3).
- Valorar el grado de satisfacción percibido con la cura por parte del paciente (Anexo 9).
- Entregar una hoja de seguimiento al paciente para registrar la ingesta de medicamentos analgésicos, dosis, hora y día.

Una primera visita a CCEE suele abarcar 45 minutos, y las curas consecutivas disminuyen a unos 30 minutos, dependiendo del grado de complejidad de la cura. Los pacientes que ingresen al estudio pueden ser pacientes nuevos o que estén en tratamiento, por lo cual se espera que el tiempo empleado sea similar a la agenda rutinaria. Algunos de los datos se pueden valorar durante la primera entrevista o durante la valoración y cura de la úlcera.

9.2 SEGUNDA VISITA

Se recogen los siguientes datos para ambos grupos, con la diferencia de que al grupo experimental se le aplicará el sevoflurano tópico durante la cura.

En esta visita, se realizará la primera aplicación de sevoflurano tópico en el grupo experimental y se recogerán los siguientes datos:

- La hoja de información sobre la medicación analgésica de pauta habitual que precisa tras la primera visita.
- Número de horas posteriores a la cura para el consumo de analgésicos.

- Valorar el dolor previo a la cura mediante la Escala EVA.
- Valorar el dolor durante la cura mediante la Escala EVA.
- Explorar las características de la herida, como el tiempo de evolución, localización, tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, tejido necrótico, fibrina, signos de IVC y palpación de pulsos, utilizando la Escala Resvech 2.0 y CEAP (Anexo 1 y 2).
- Realizar una fotografía de la úlcera venosa previo a la cura.
- Registrar el tiempo necesario para realizar la cura habitual.
- Valorar el grado de satisfacción percibido con la cura por parte del paciente (Anexo 9).

Además, estos datos se recogerán únicamente en el grupo experimental:

- El tiempo de latencia del efecto analgésico del Sevoflurano.
- Los efectos adversos locales y/o sistémicos.

9.3 TERCERA VISITA

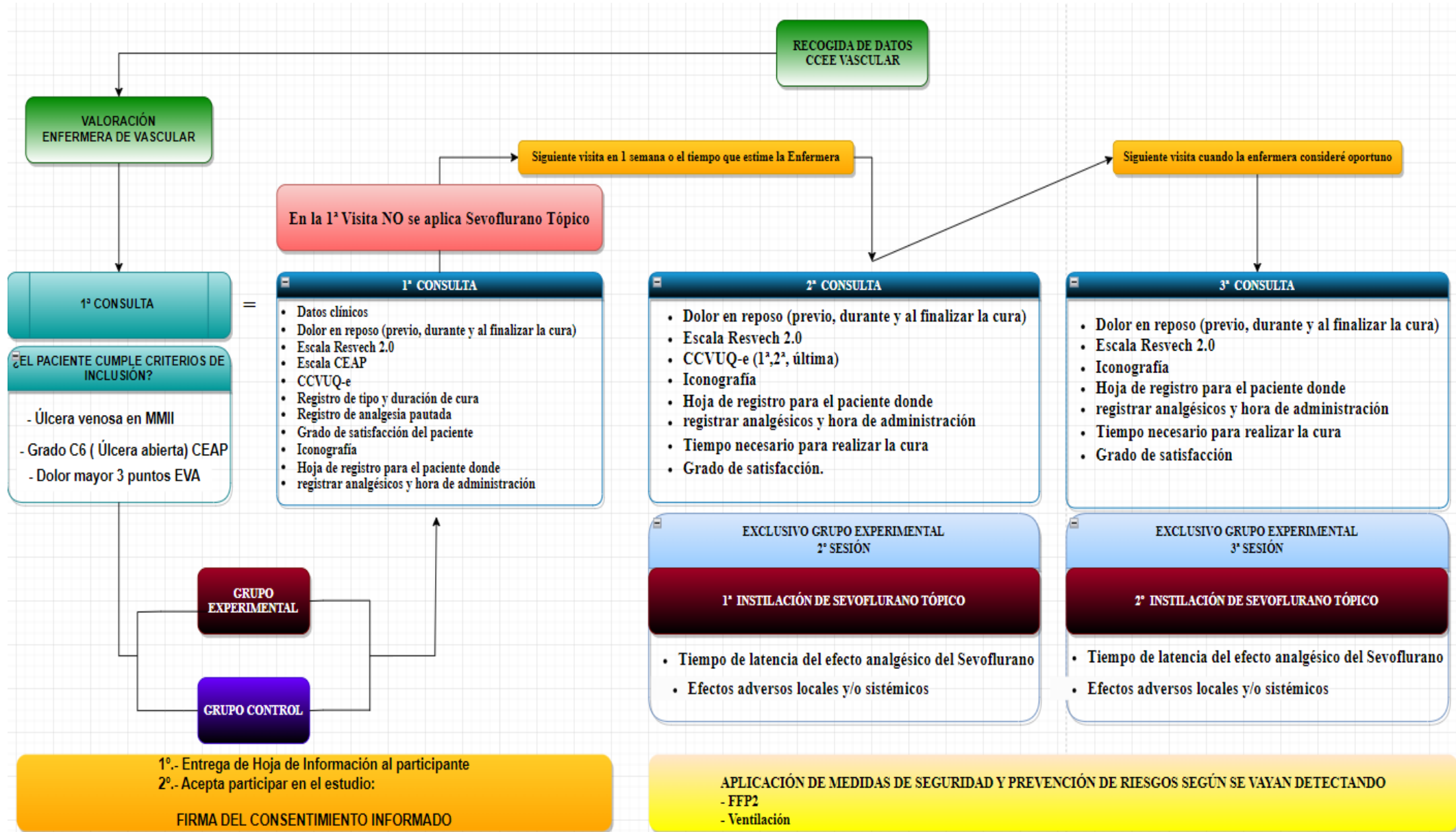
La tercera consulta sería la segunda cura con sevoflurano. El tiempo entre ambas consultas dependerá de la frecuencia con la que necesite realizarse la curación, normalmente difieren en 1 semana.

En todas las visitas se recogen los mismos datos descritos en la segunda visita, menos el CCVUQ-e que se recoge en la primera, segunda y última visita de tratamiento. Además de:

- Duración del efecto analgésico tópico registrado por el paciente tras la segunda visita
- Consumo de fármacos para el tratamiento del dolor asociado a la úlcera venosa registrado por el paciente tras la segunda visita.

A continuación, se presenta en la Imagen 2 un algoritmo para la recogida de datos que se entregará a las Enfermeras en CCEE para facilitarles su participación.

Imagen 2. Algoritmo de recogida de datos



10. CRONOGRAMA DEL PROYECTO

El cronograma representado en la Tabla 4 mostrará la distribución de actividades durante el período de 2023 a 2025.

Tabla 4: Cronograma del proyecto

	06/2023	07/2023	08/2023	09/2023	09/2024	10/2024	11/2024	12/2024	01/2025	02/2025
Solicitud de permisos al CEIC, CEIM, AEMPS, al Departamento de Vascular y Farmacia Hospitalario										
Solicitud de colaboración a las Enfermeras de CCEE Vascular										
Incluir la recogida de datos en el Software Gacela										
Formación a las Enfermeras de CCEE Vascular										
Explicación del proyecto a los participantes sobre el fármaco, aplicación y recogida de datos				M1	M12					
Captación de la muestra en CCEE				M1	M12					
Recogida de datos (~1 año)				M1	M12					
Análisis de datos por un experto										
Redacción del informe final de la Investigación										
Presentación y difusión de los resultados de la investigación en congresos y publicaciones científicas de impacto										

Fuente: Elaboración propia

El cronograma plantea un seguimiento de los pacientes desde septiembre de 2023 hasta septiembre del 2024. Se prevé que durante los cinco meses siguientes (de octubre de 2024 a febrero de 2025) se realizará el análisis de datos, la presentación de resultados y se obtendrán las conclusiones del estudio.

11. PRESUPUESTO

	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO	PRECIO POR APARTADOS
MATERIAL DE OFICINA	Bolígrafos tipo pilot (1 €/ U)	10	10 euros	38,99 €
	Folios Din A4 (4 €/paq)	2	8 euros	
	Cartucho de tinta para impresora: tinta HP Deskjet B/N Fármaco -	1	20,99 euros	
MATERIAL PARA LAS CURAS CON SEVOFLURANO	Sevoflurano Baxter 100% Líquido para Inhalación del Vapor EFG 1 Frasco de 250 ml = 25 jeringas Aproximadamente máximo serán 10 sesiones → 10 jeringas*	Mínimo 40 Se solicitan 60	92,2 euros/U. 5.532 euros	6.088,44 €
	Jeringa 10 ml luer-lock/ caja 100 1 sesión = 1 jeringuilla	Mínimo 1000U Se solicitan 1200	35,16 euros/100U 421,44 euros/1200U	
	Bolsas de esterilización 190 x 330 MM 100 U. 1 bolsa x 1 jeringuilla	Mínimo 1000U Se solicitan 1200U	11,25 euros/100U 135 euros/1200U	
DIFUSIÓN DE RESULTADOS	Gastos de traducción - Inglés - Catalán	2 traductores	1500 euros	6.200 €
	Gastos de publicación del protocolo	1 protocolo	600 euros	
	Gastos de publicación en revistas de enfermería de impacto	3 artículos	2100 euros	
	Gastos Divulgación Científica: Congresos	3 congresos	2000 euros	
	TOTAL		12.327,43	

*En cuanto al presupuesto del proyecto de casos y controles, se solicitará la colaboración del Hospital para su financiación. Se espera que el Hospital pueda aportar gratuitamente el

Sevoflurano Tópico para la investigación. Asimismo, se garantizará que la participación de los sujetos en el ensayo no supondrá un coste adicional al que hubieran debido afrontar en el contexto de la práctica habitual. En caso contrario, se justificará cualquier gasto adicional. Además, se buscará financiación de otras entidades o privadas empresas farmacéuticas, subvenciones gubernamentales, fundaciones privadas o financiación europea, entre otras.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Antes de comenzar el estudio, será necesario obtener una serie de permisos para acceder al escenario y la muestra de estudio. Estos permisos incluyen la evaluación técnico-metodológica del proyecto por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEim) del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y el AEMPS para el uso compasivo de Sevoflurano, así como la conformidad del Jefe de Servicio de Vascular, el Dr. Sergio Bellmunt Montoya.

12.1 DECLARACIÓN DE HELSINKI

El presente estudio se realizará siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos promulgados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

12.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se informará a los participantes del proyecto y sus objetivos a través del documento de información y consentimiento informado (Anexo 7), el cual es imprescindible para su inclusión en el estudio y la cesión de datos. Además, el grupo experimental recibirá información detallada sobre los posibles beneficios y riesgos asociados a la aplicación del sevoflurano tópico como analgésico. Para garantizar la confidencialidad y el anonimato, todos los cuestionarios serán codificados con un número de registro. Como responsable del tratamiento de sus datos, se les informará que el tratamiento, comunicación y cesión de sus datos personales se ajustará al Reglamento 2016/679 de la UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, así como a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y de Garantía de Derechos Digitales.

12.3 COMPENSACIÓN ECONÓMICA

No se prevé la asignación de una compensación económica a los investigadores, colaboradores ni a los participantes por su participación en este estudio, ya que ésta es gratuita.

13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al considerar el tipo de estudio para este proyecto, se presenta una limitación ya que el diseño más adecuado para demostrar la efectividad del tratamiento con sevoflurano tópico sería un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. Sin embargo, debido a la falta de recursos humanos, materiales y financieros, no es viable en este estudio. No obstante, los resultados obtenidos pueden proporcionar información valiosa para futuros estudios de mayor envergadura.

Otra limitación a tener en cuenta es que la valoración del dolor es una variable subjetiva y está condicionada por elementos externos que no pueden ser controlados por el estudio. A pesar del uso de la Escala Visual Analógica (EVA) para la valoración del dolor y su identificación, solo el paciente puede realizarla y no está exenta de posibles influencias emocionales, psicológicas o sociales.

14. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

En el ámbito de la atención sanitaria, el uso del sevoflurano tópico se plantea como una alternativa para el tratamiento analgésico de heridas cutáneas, incluyendo las úlceras venosas. A fin de consolidar los hallazgos existentes y en curso, es necesario llevar a cabo más estudios, en particular ensayos clínicos aleatorizados. Sería deseable que estos estudios incluyan una muestra más amplia y diversa para confirmar la veracidad de los resultados. En cuanto a las posibles líneas de investigación futura en relación con el uso tópico del sevoflurano en úlceras venosas, se podrían abarcar diversas áreas, como las siguientes:

- A. Efectividad comparativa: se podría realizar un estudio comparativo entre el sevoflurano tópico y otros tratamientos analgésicos disponibles para úlceras venosas.
- B. Evaluación de costos: se podría realizar un estudio de costos para comparar el uso del sevoflurano tópico con otros tratamientos disponibles para úlceras venosas. Esto permitiría determinar si el sevoflurano es una alternativa rentable en términos económicos y si su empleo podría estar justificado desde el punto de vista financiero.

15. ANEXOS

ANEXO 1.— CLASIFICACIÓN CEAP ⁵³⁻⁵⁵

C: Hallazgos Clínicos

C ₀	No signos visibles ni palpables de enfermedad venosa
C ₁	Telangiectasias, venas reticulares
C ₂	Venas varicosas
C ₃	Edema
C _{4a}	Hiperpigmentación
C _{4b}	Eczema venoso o de estasis
C _{4c}	Lipodermatoesclerosis
C _{4d}	Atrofia blanca
C ₅	Ulceración venosa curada
C ₆	Ulceración venosa activa
S	Sintomática: dolor, quemazón, irritación, presión, pesadez, cansancio, calambres musculares y otros síntomas clínicos asociados a enfermedad venosa
A	Asintomática

E: Hallazgos Etiológicos

E _C	Congénita
E _P	Primaria
E _S	Secundaria (trauma, trombosis)
E _n	No causa identificada

A: Hallazgos Anatómicos

A _S	Venas superficiales
A _P	Venas perforantes (muslo ó gemelo)
A _d	Venas profundas
A _n	No localización venosa identificada

P: Hallazgos Patológicos

P _r	Reflujo
P _o	Obstrucción

P _{r,o}	Reflujo y Obstrucción
P _n	No mecanismo fisiopatológico venoso identificable

ANEXO 2.— ESCALA RESVECH 2.0 ^{56,57}

CURA CONVENCIONAL:

NOMBRE:

CURA CON SEVOFLURANO:

FECHA:

ÍTEMS	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:
1. DIMENSIONES DE LA LESIÓN 0. Superficie = 0 cm ² 1. Superficie < 4 cm ² 2. Superficie= 4 - < 16 cm ² 3. Superficie= 16 - < 36 cm ² 4. Superficie = 36 - < 64 cm ² 5. Superficie = 64 - < 100 cm ² 6. Superficie 100 cm ²					
2. PROFUNDIDAD/TEJIDOS AFECTADOS 0. Piel intacta cicatrizada 1. Afectación de la dermis-epidermis 2. Afectación del tejido subcutáneo (tejido adiposo sin llegar a la fascia del músculo) 3. Afectación del músculo 4. Afectación de hueso o tejidos anexos (tendones, ligamentos, cápsula articular o escara negra que no permite ver los tejidos debajo de ella)					
3. BORDES 0. No distinguibles (no hay bordes de herida) 1. Difusos 2. Delimitados 3. Dañador 4. Engrosados (“envejecidos”, “evertidos”)					
4. TIPO DE TEJIDO EN EL LECHO DE LA HERIDA 4. Necrótico (escara negra, seca o húmeda) 3. Tejido necrótico o esfacelos en el lecho 2. Tejida de granulación 1. Tejido epitelial 0. Cerrada / cicatrización					
5. EXUDADO 0. Húmedo 1. Mojado 2. Saturado 3. Con fuga de exudado 3. Seco					
6. INFECCIÓN/ INFLAMACIÓN (signos - biofilm) 1. Dolor que va en aumento Sí= 1; No=0 2. Eritema perilesión Sí= 1; No=0 3. Edema perilesión Sí= 1; No=0 4. Aumento de la temperatura Sí= 1; No=0 5. Exudado que va en aumento Sí= 1; No=0 6. Exudado purulento Sí= 1; No=0 7. Tejido friable o que sangra con facilidad Sí= 1; No=0 8. Herida estancada, que no progresa Sí= 1; No=0 9. Tejido compatible con biofilm 10. Olor Sí= 1; No=0 11. Hipergranulación Sí= 1; No=0 12. Aumento del tamaño de la herida Sí= 1; No=0 13. Lesiones satélite Sí= 1; No=0					

14. Palidez del tejido Sí= 1; No=0					
PUNTUACIÓN TOTAL (Máx 35; Mín 0)					
FOTO DE LA ÚLCERA VENOSA					

ANEXO 3.— ESCALA CALIDAD DE VIDA. CCVUQ-e ^{61,64}

NOMBRE:

FECHA:

Este cuestionario pretende permitirnos llegar a comprender mejor cómo su úlcera afecta a su vida. Por favor, intente contestar a todas las preguntas de la manera más exacta posible. Si no está seguro de cómo contestar una pregunta, escoja la opción más apropiada (la que mejor se ajuste a su situación). Al completar el cuestionario, lea las preguntas y, primero de todo, decida si el problema le afecta. En caso afirmativo, marque el número que corresponda.

1. La úlcera me duele:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

2. Tener úlceras en la pierna me impide:

2.a. Quedar con amigos y familiares:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

2.b. Ir de vacaciones:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

2. c. Practicar mis hobbies-aficiones:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

2.d. Utilizar el transporte público (autobús, metro, taxi, ...):

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

3. Indique su grado de acuerdo o de desacuerdo con las siguientes afirmaciones sobre la úlcera.

3.a. La úlcera me ha vuelto más torpe o me ha vuelto más inútil:

Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
-----------------------	------------	----------	---------------	--------------------------

5	4	3	2	1
3.b. La úlcera afecta negativamente a mis relaciones personales:				
Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
5	4	3	2	1
3.c. Que la úlcera supure-exude es un problema para mí				
Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
5	4	3	2	1
3.d. Paso mucho tiempo pensando en mi úlcera:				
Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
5	4	3	2	1
3.e. Me preocupa que la úlcera no se cure nunca:				
Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
5	4	3	2	1
3.f. Estoy harto/a de la cantidad de tiempo que supone tratar la úlcera:				
Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
5	4	3	2	1
4. Me incomoda la apariencia de mis piernas debido a la úlcera y/o los apósitos-vendajes:				
Por supuesto que no	En algunas ocasiones	A menudo	Siempre	
1	2	3	4	
5. Mi úlcera me impide realizar (llevar a cabo) las siguientes tareas domésticas o cotidianas:				
5.a. Cocinar:				
Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5
5.b. Limpiar:				
Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5
5.c. Hacer la compra:				
Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

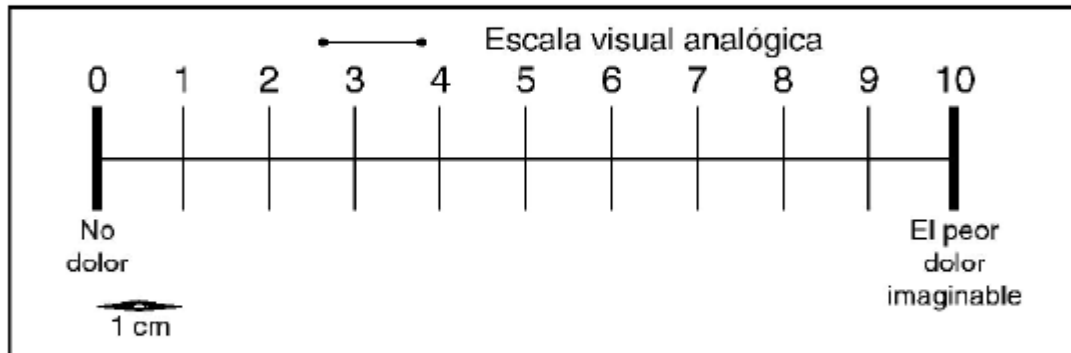
5.d. Arreglar el jardín:				
Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5
6. Me encuentro deprimido debido a la/s úlcera/s de mi/s pierna/s.				
Por supuesto que no	En algunas ocasiones	A menudo	Siempre	
1	2	3	4	
PÁGINA 3/3				
7. Por favor, indique en qué medida le resultan problemáticos los siguientes factores relacionados con los apósitos-vendajes de su pierna:				
7.a. Lo aparatoso/s que es/son (en términos de grosor, volumen, etc.):				
Un problema enorme	Un gran problema	Un problema moderado	Un pequeño problema	Ningún problema
5	4	3	2	1
7.b. Su apariencia				
Un problema enorme	Un gran problema	Un problema moderado	Un pequeño problema	Ningún problema
5	4	3	2	1
7.c. Su influencia en la ropa que llevo o en mi forma de vestir:				
Un problema enorme	Un gran problema	Un problema moderado	Un pequeño problema	Ningún problema
5	4	3	2	1
8. La úlcera hace que me resulte difícil caminar				
Por supuesto que no	En algunas ocasiones	A menudo	Siempre	
1	2	3	4	

Puntuación total: _____ puntos (Mín 21 - Máx 102 puntos)

ANEXO 4.- ESCALA VISUAL ANALÓGICA ^{73,74}

EVA: Escala Visual Analógica

Se le pide al paciente que indica la intensidad de su dolor señalando en qué punto se encuentra entre 0 y 10, donde 0 en dolor nulo y 10 el máximo dolor.



La valoración será:

- Dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3. 2
- Dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7. 3
- Dolor severo si la valoración es igual o superior a 8.

ANEXO 5.— PAUTAS DE ANALGESIA 9.

1º NIVEL (No opioides)	2º NIVEL (1.er Nivel + Opioides débiles)	3º NIVEL (1.er Nivel Opioides potentes)
AINEs	Peptidina	Buprenorfina
Diclofenaco	Pentazocina	Hidromorfona
Ibuprofeno	Tramadol	Fentanilo
Metamizol		Morfina
Paracetamol		Oxicodona
		Metadona

Fuente: Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud.

ANEXO 6. HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

¿Por qué se está haciendo este estudio de investigación?

Queremos saber más sobre los efectos del Sevoflurano, es un medicamento en formato líquido que se usa actualmente para inducir y mantener la anestesia durante las operaciones quirúrgicas. Este medicamento está en estudio por su función como anestésico tópico, bactericida y cicatrizante en úlceras y otras lesiones en la piel (úlceras vasculares, venosas, heridas quirúrgicas, etc.).

Los estudios existentes afirman que se consigue analgesia una zona delimitada en cuestión de menos de 10 segundos, manteniendo el efecto durante un periodo largo, incluso horas, que lo hace destacar por encima en comparación con las alternativas tópicas protocolizadas hoy en día. Sin embargo, no existen suficientes estudios que puedan confirmar estos resultados.

Invitamos a personas con un perfil parecido al suyo, que tienen úlceras venosas, a la participación del estudio para hacer un seguimiento realizando curas tópicas con el Sevoflurano. Este tratamiento se lo aplicarán las enfermeras de la consulta externa de vascular, con una periodicidad que le será indicada de forma personalizada a cada participante.

En los estudios que se han llevado a cabo no se han registrado efectos secundarios sistémicos graves, los únicos detectados han sido efectos secundarios a nivel localizado, como puede ser el enrojecimiento o el prurito en la piel alrededor de la herida.

¿Cuánto tiempo tomará el estudio?

El tiempo del estudio durará hasta que se decida finalizar el estudio, la úlcera ya no precise curas o usted decida dejar el estudio.

¿Quién verá mis datos personales?

Las únicas personas autorizadas para ver sus datos personales son las que trabajan en el estudio y las que se aseguran de que este se realice de manera correcta, garantizando el anonimato y la codificación de datos.

Sus respuestas a los cuestionarios, su información médica y una copia firmada de este documento se mantendrán cuestionados por el investigador principal. No incluimos sus respuestas en su historial clínico.

Cuando compartamos los resultados del estudio, por ejemplo, en publicaciones sanitarias, tipo, revistas o congresos, no incluiremos su nombre. Haremos todo lo posible para que nadie fuera del estudio, sepa que usted participó en él.

Participar en el estudio, ¿me ayudará de alguna manera?

Participar en este estudio puede que le ayude como tratamiento alternativo para el tratamiento de su úlcera. Está el Sevoflurano tópico en estudio por sus propiedades analgésicas, cicatrizantes y bactericidas.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas?

Por favor, llame al investigador principal del estudio o a las enfermeras de CCEE de vascular, sí:

- Tiene alguna pregunta sobre el estudio
- Tiene preguntas sobre sus derechos.
- Cree que la participación en el estudio le ha complicado su estado de salud o de la úlcera.

¿Tengo que firmar este documento?

Firme solamente si desea participar en el estudio.

Al firmar este documento nos está diciendo que:

- Está de acuerdo con participar en el estudio.
- Nos está autorizando a usar y compartir su información médica para este estudio.
- Al firmar este documento acepta que le llamen o escriban para recopilar más datos para el estudio.
- Le hemos explicado la información que contiene este documento y hemos contestado todas sus preguntas.

Sea cual sea su decisión, el promotor y el equipo investigador quieren agradecer su tiempo y atención

ANEXO 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, <<nombre y apellidos del participante>>

- He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con <<nombre del investigador>>
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

- De conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de dichos datos y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, sobre la protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, declaro que he sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos personales, a efectos de la recogida de datos y destinatarios de la información.

Firma del participante

Fecha: ___/___/_____

**(Nombre, firma y fecha a rellenar
por el participante)**

Firma del investigador

Fecha: ___/___/_____

ANEXO 8. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____
revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado.

Esta revocación de consentimiento informado supone que, desde la fecha en la que se ha firmado el mismo, no se podrá recoger más datos clínicos sin que esto perjudique a la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubieren realizado con carácter previo.

Fecha de la denegación _____

Firma:

ANEXO 9. ENCUESTA DE SATISFACCIÓN Y RECOMENDACIÓN DE LA CURA

Cuestionario Ad Hoc

Tras el procedimiento, ¿cómo calificaría el dolor que sufrió? Marque una casilla.

0 Ausencia de dolor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Dolor máximo
---------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----------------------

Grado de satisfacción percibida con el procedimiento recibido de Sevoflurano:

1. Muy mala 2. Mala 3. Regular 4. Buena 5. Muy Buena

Con respecto a su dolor, ¿considera que el tratamiento con sevoflurano ha sido un tratamiento efectivo para usted?

1. El dolor fue mucho peor
2. El dolor fue algo peor
3. No, el dolor fue igual
4. El dolor disminuye un poco
5. El dolor disminuye mucho
6. No tuve dolor
- 7.

¿Este procedimiento de cura ha sido más rápido que otros (valorando el tiempo de consulta)?

1. Mucho más tiempo del habitual
2. Más tiempo del habitual
3. Igual
4. Menos tiempo del habitual
5. Mucho menos tiempo del habitual

¿Considera que el tratamiento actual con Sevoflurano con respecto a otras curas previas realizadas ha sido mejor (valorando en general el tratamiento)?

1. Mucho peor 2. Peor 3. Igual 4. Algo mejor. 5. Mucho mejor

¿Querría seguir usando tratamiento con Sevoflurano Tópico?

No

Sí

Si ha marcado la casilla “No”, explique por qué

Si ha marcado la casilla “Sí”, explique por qué

¿Recomendaría el procedimiento recibido a terceras personas?

1. No 2. Tal vez no 3. No sé 4. Tal vez sí 5. Sí, sin dudarlo

¡Gracias por su tiempo!

ANEXO 10. PROTOCOLO DE CURA CON APLICACIÓN DEL SEVOFLURANO TÓPICO

Las úlceras venosas son lesiones crónicas que afectan a las piernas y los pies, causando dolor e incomodidad al paciente. El uso de sevoflurano tópico puede mejorar el dolor de estas úlceras. Este protocolo describe los pasos para la aplicación segura y eficaz del sevoflurano tópico en las úlceras venosas.

Preparación del material: Antes de administrar sevoflurano tópico, es fundamental realizar un lavado de manos adecuado y es necesario preparar el material necesario para llevar a cabo una cura estándar aséptica, utilizando guantes no estériles, además del material específico requerido para dicha curación. En este caso, se utilizará una jeringa precargada luer-lock opaca con 10 mililitros de sevoflurano. Es importante asegurarse de contar con el material correcto y en buen estado antes de comenzar la curación para garantizar la seguridad y efectividad del procedimiento.

Preparación del paciente: Para comenzar, asegúrese de que el paciente esté cómodo y en una posición adecuada. Retire los vendajes y apósitos de la cura anterior para exponer la herida. A continuación, realice la limpieza de la úlcera, asegurándose de secar suavemente el lecho de la herida con una gasa estéril. Para proteger la piel circundante, aplique un producto barrera, como vaselina o una crema a base de óxido de zinc. Por último, para documentar el estado de la úlcera venosa, puede tomar una fotografía utilizando una cámara web externa conectada a la computadora. Esta imagen se puede cargar posteriormente en el historial clínico y vincularla a la visita correspondiente para un seguimiento adecuado del paciente.

Aplicación del sevoflurano tópico: Cámbiese de guantes para evitar la contaminación. Aplicar con la jeringa precargada teniendo en cuenta la dosis (1 ml/cm²) cubriendo toda la superficie. Cubrir la zona de la úlcera venosa con film transparente de poliuretano o con gasa saturada de suero salino para evitar la volatilidad del fármaco. Esperar entre 1 y 5 minutos

Continuar el tratamiento: Realice el procedimiento de cura, monitorizando el dolor mediante la escala EVA. Vigile cualquier signo de reacción adversa del paciente, como irritación o inflamación en la zona tratada.

Consideraciones de seguridad: El sevoflurano tópico solo debe ser aplicado por personal capacitado y autorizado. Evite la aplicación en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los anestésicos volátiles.

Documentación: Registrar la aplicación del sevoflurano tópico en la historia clínica del paciente, incluyendo la fecha, hora y cantidad de sevoflurano utilizado. También registrar cualquier observación o reacción adversa del paciente durante el tratamiento.

Desechar los residuos de la cura que puedan contener Sevoflurano y la jeringa en bolsa cerrada como residuo “asimilable a urbano”.

Medidas de protección

- Espacio físico ventilado: ventana abierta
- Profesional: FFP2
- Paciente: mascarilla quirúrgica
- No manipulación del producto. Se instila con la jeringa precargada suministrada por Farmacia. Tras la instilación, colocar tapón luer-lock.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Talens- Belen F. Formación y prevención en úlceras por presión: prevalencia en el Hospital General de Elche. *Gerokomos*. 2016; 27 (1): 33-37.
2. Upton D, Andrews A. Sleep disruption in patients with chronic leg ulcers. *J Wound Care* 2013; 22(8): 389-94.
3. Renner R, Gebhardt C, Simon JC, et al. Changes in quality of life for patients with chronic venous insufficiency, present or healed leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(11): 953-61.
4. Miquel Abad C, Rial Horcajo R, Ballesteros Ortega MD. *Guías de Práctica Clínica en Enfermedad Venosa Crónica*. Torrejón de Ardoz: IDMedica; 2015.
5. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N. et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 49(6):678-737.
6. Gohel M. Which treatments are cost-effective in the management of varicose veins? *Phlebology*. 2013;28 Suppl 1:153-7.
7. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
8. Bujedo B, Santos S, Azpiazu A. Fisiopatología clínica en pacientes con enfermedad de células falciformes: la transición del dolor agudo al crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* . 2020 Ago ; 27(4): 257-268. DOI. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2020.3814/2020>.
9. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res*. 2016 Jul 22; 9:515-34.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Emla®. Laboratorio Astrazeneca Farmacéutica Spain S.A.
11. Briggs M, Nelson EA. Agentes tópicos o apósitos para el dolor en las úlceras venosas de la pierna. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2012, Número 2.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sevorane®. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451ft.pdf>
13. 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
14. García Meana J F. Utilización del sevoflurano de forma tópica en úlceras de la extremidad inferior: revisión sistematizada. *Gerokomos* [Internet]. 2020; 31(2): 119-124.
15. Imbernón, A; Blázquez, C; Puebla, A et al (2015). Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *International Wound Journal*. DOI: 10.1111/iwj.12474
16. M. Dámaso Fernández-Ginés, F., Cortiñas Sáenz, M., Fernández Sánchez, C., & Morales-Molina, A. (2017). Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Paliat*, 24, 104–108

17. Navarro-Buendía GA, Satorres-Pérez M, Jiménez-Ruiz L, et al. Efectos del Sevoflurano tópico en úlceras vasculares. A propósito de un caso. *Hosp Domic.* 2020;4(2):95-100.
18. Martínez Pizarro S. Sevoflurano tópico para reducir el dolor en las úlceras. *Enferm Dermatol.* 2020; 14(39): 71-72. DOI: 10.5281/zenodo.3739871
19. Padilla del Rey, M L et al. Amputación por úlcera de pie diabético con dolor incoercible, evitada con sevoflurano tópico. *Rev. Soc. Esp. Dolor,* Ago 2019, vol.26, no.4, p.253-253. ISSN 1134-8046
20. Fernández-Ginés F, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Sevoflurano tópico: una experiencia galena. *Farm Hosp.* 2021;45(5):277-81.Oct 2021, vol.45, nº5, p.277-281. ISSN 1130-6343
21. Gerónimo Pardo M, Cortiñas Sáenz M. Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas. *Rev. Soc. esp. Dolor.* 2017. Doi: 10.20986/resed.2017.3617/2017.
22. Fernández-Ginés F, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Yoldi Bocanegra R, Sierra-García F. Reply: to Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2017; 14(3): 591.
23. Fernández-Ginés F, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, de Aranda AN, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74(9): e176-82.
24. Ferrara P, Domingo-Chiva E, Selva-Sevilla C, Campos-García J, Gerónimo-Pardo M. Irrigation with Liquid Sevoflurane and Healing of a Postoperative, Recurrent Epidural Infection: A Potential Cost-Saving Alternative. *World Neurosurg* 2016; 90: 702.e1-5.
25. López-Riascos D, Rivas-Ramírez C, Carrillo-Torres O. Sevoflurano aplicado localmente: una alternativa analgésica y terapéutica en úlceras cutáneas crónicas de difícil manejo. *Rev. mex. anestesiología.* [revista en la Internet]. 2019 Dic ; 42(4): 268-274. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0484-79032019000400268&lng=es. Epub 23-Ago-2021.
26. Imbernón-Moya A, Frutos JO-d, Sanjuan-Alvarez M, et al. Sevoflurano tópico previo a la limpieza de úlceras cutáneas dolorosas. *Actas Dermosifiliogr.* 2018; 109:447-448.
27. Whittemore, R. y Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 52,5,546-553
28. Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *J Vasc Surg.* 2018 Sep;68(3):830-835.
29. Amores-Valenciano P, Navarro-Carrillo A, Romero Cebrián MA. Sevoflurano tópico como terapia de rescate de dolor refractario en úlceras venosas crónicas. *Emergencias* 2018;30(2): 138-138
30. Castillo P, Liria PJ. Sevoflurano tópico como tratamiento alternativo fuera de indicación para una úlcera por presión en paciente frágil. *Gerokomos* [Internet]. 2020 ; 31(4): 268-270.

31. Gencay I. Topical Sevoflurane: An Alternative Treatment for Pressure Ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019 Dec;29(12):S92-S94.
32. Van den Bremer J, Moll FL. Historical overview of varicose vein surgery. *Ann Vasc Surg*. 2010 Apr;24(3):426-32. doi: 10.1016/j.avsg.2009.07.035.
33. Majno G. *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1975.
34. Latorre A. El tratamiento de la úlcera venosa: un tratamiento integral. *Rev Col Cir Vasc* 2009; 4(1): 34-40.
35. Bonadeo P. Le ulcere alle gambe nella storia della medicina. *HELIOS. Aggiornamenti in Wound Care* 1999; 5(2): 4-12.
36. Furtado de Medeiros C. (2006) Cirurgia de varizes: história e evolução Varicose vein surgery: history and evolution. *J Vasc Bras* 5 (4), 295-302.
37. Negus D. et al. (1995) *Leg Ulcers; A practical approach to management*. 2da Ed. Oxford. Butterwort Heinemann Ltd. 241.
38. Pappas P.J. et al. (1996). Pathology and cellular physiology of chronic venous insufficiency. In. Gloviczki, Peter & Yao, J.S.T. *Handbook of Venous Disorders*. London. Chapman & Hall. 960p. p.45-58.
39. Illing KA, Rhodes JM, DeWeese J. Venous and lymphatic disease: a historical review. En: Gloviczki P, Dalsing MC, Eklof B, Moneta GL, Wakefield TW, editors. *Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009. p.3-12.
40. Tavizón ROE, Alonzo-Romero PL. Algunos aspectos clínico-patológicos de la úlcera de pierna. *Dermatol Rev Mex* 2009; 53(2): 80-91.
41. Cullum N., Nelson E.A., Fletcher A.W. et al. (2000) Compression bandages and stockings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (2): CD000265.
42. Defty C, Gach JE. The understanding of venous leg ulcers: a historical perspective. *Br J Dermatol* 2009; 161(1): 72.
43. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995; 21(4): 635-45.
44. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 488-98.
45. Velasco M. Diagnostic and treatment of leg ulcers. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(10): 780-90.
46. Moloney MC, Grace P. Understanding the underlying causes of chronic leg ulceration. *J Wound Care* 2004; 13(6): 215-8.
47. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery ® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2014; 60(2):3-59.

48. Brittenden J, Baker P, Bray J et al. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland 2010.
49. Marinello J. Propuesta de clasificación etiológica de las úlceras de extremidad inferior. *Todo Heridas* 1(1), 4-6.
50. Abbade L.P, Lastória S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis, and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44(6): 449-56.
51. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(3): 401-21.
52. Aguilar, C.L. Trastornos circulatorios de las extremidades inferiores (I). Clasificación, epidemiología, fisiopatología, clínica y complicaciones. : Offarm: farmacia y sociedad, Vol. 22, N.º. 9, 2003, págs. 94-104. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-trastornos-circulatorios-extremidad-des-inferiores-i--13053132#fig2>
53. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):342-352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
54. Marinello Roja J., Verdu Soriano J. Conferencia Nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.) Documento de consenso 2018. 2ª ed. Madrid: Ergón; 2018.
55. Moffat C., Morrison M.J., Pina E. Preparación del lecho de la herida en las úlceras venosas de pierna. European Wound Management Association (EWMA). GNEAUPP, nº3 Julio 2004.
56. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Florence Congress, Position Document. *Advances in wound care: the Triangle of Wound Assessment Wounds International*, 2016
57. Restrepo, JC. 2011. Instrumentos de monitorización clínica y medida de la cicatrización en Úlceras por presión (UPP) y Úlceras de la Extremidad Inferior (UEI). Desarrollo y Validación de un Índice de medida. Universidad de Alicante
58. Gohel M. Which treatments are cost-effective in the management of varicose veins? *Phlebology*. 2013; 28 Suppl 1:153-7.
59. World Health Organization. WHO (1976). Basic Documents. WHO, Geneva:1
60. World Health Organization. WHO (1984). Uses of Epidemiology in ageing, report of scientific group. Technical report series. WHO, Geneva:706
61. González-Consuegra RV, Verdú J. Proceso de adaptación al castellano del Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ) para medir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con úlceras venosas. *Gerokomos* 2010; 21(2): 80-7.
62. Lozano Sánchez FS, Sánchez Nevarez I, González-Porras JR, Marinello Roura J, Escudero Rodríguez JR, Díaz Sánchez S, et al; SEACV; SEMERGEN; SEMFYC. Quality of life in patients with chronic venous disease: influence of the socio-demographical and clinical factors. *Int Angiol*. 2013; 32(4): 433-41.

63. European Wound Management Association (EWMA). Documento de Posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización: un enfoque integral. Londres: MEP Ltd, 2008.
64. González-Consuegra RV, Verdú J. Calidad de vida relacionada con heridas crónicas. Gerokomos [Internet]. 2010 Sep; 21(3): 131-139.
65. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 1979; 6(3): 249.
66. José Cid, C., Juan Pablo Acuña, B., Javier de Andrés, A., Luis Díaz, J., & Leticia Gómez-Caro, A. (2014). ¿Qué y cómo evaluar al paciente con dolor crónico? Evaluación del paciente con dolor crónico. Revista Médica Clínica Las Condes, 25(4), 687–697. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70090-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70090-2)
67. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006; 10(4): 287-333.
68. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. BMC Public Health 2013; 13: 1229.
69. Hopkins A. Disrupted lives: investigating coping strategies for non- healing leg ulcers. Br J Nurs 2004; 13(9): 556-63.
70. Heinen MM, van der Vleuten C, de Rooij MJ, et al . Physical activity and adherence to compression therapy in patients with venous leg ulcers. Arch Dermatol 2007; 143(10): 1283-8.
71. Duque MI, Yosipovitch G, Chan YH, et al. Itch, pain, and burning sensation are common symptoms in mild to moderate chronic venous insufficiency with an impact on quality of life. J Am Acad Dermatol 2005; 53(3): 504-8.
72. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, et al. Valoración del dolor (I). Rev Soc Esp Dolor 2002; 9(2): 94-108
73. Myles PS, Troedel S, Boquest M, et al. The pain visual analog scale: is it linear or nonlinear? Anesth Analg 1999; 89(6): 1517-20.
74. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, et al. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. Anesthesiology 2001; 95(6): 1356-61.
75. Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC. Reproducibility of pain measurement and pain perception. Pain 2002; 98(1-2): 205-16.
76. Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. Ann Emerg Med 2001; 38(6): 639-43.
77. Herschthal J, Kirsner RS. Current management of venous ulcers: an evidence-based review. Surg Technol Int 2008; 17: 77-83.
78. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2008; 27(1): 1-59.
79. Guías de Práctica Clínica en Enfermedad Venosa Crónica. Capítulo Español de Flebología y Linfología.. DOI: 10.1016/j.angio.2015.09.011

80. Brittenden J, Baker P, Bray J, et al. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland 2010.
81. Atkin L, Bućko Z, Conde Montero E, et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 2019; 28(3 Suppl 3):S1–S49
82. Cullen GH, Phillips TJ. Clinician's perspectives on the treatment of venous leg ulceration. *Int Wound J* 2009; 6:367–378
83. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Compresión en las úlceras venosas de las extremidades inferiores. Documento de consenso. Londres: MEP Ltd, 2008.
84. Brittenden J, Baker P, Bray J, Coull A, Gibson-Smith B, Hamza-Mohamed F. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline.
85. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland 2010.
86. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000265.
87. Kelechi TJ, Johnson JJ, Yates S. Chronic venous disease and venous leg ulcers. An evidence-based update. *J Vasc Nurs* 2015; 33 (2): 36-46
88. Partsch H, Mortimer P. Compression for leg wounds. *Br J Dermatol* 2015; 173 (2): 359-369
89. Mínguez A, de Andrés J. La formulación magistral en la escalera analgésica de la OMS como estrategia de la atención farmacéutica. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005; 12(4): 235-41
90. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo Mt et al. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24 (2): 121-32
91. Zeppetella G, Paul J, DC Ribeiro M. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 25(6): 555-8.
92. Ashfield T. The use of topical opioids to relieve pressure ulcer pain. *Nurs Stand*. 2005; 19(45): 90-2.
93. Flock P. Pilot study to determine the effectiveness of diamorphine gel to control pressure ulcer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 25(6): 547-54.
94. Vernassiere C, Cornet C, Trechot P, Alla F, Truchetet F, Cuny JF et al. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. *J Wound Care*. 2005; 14(6): 289.
95. Barash, PG. *Clinical anesthesia*, 9th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer. 2017. ISBN: 9781496337009.
96. Hansson C, Holm J, Lillieborg S, et al . Repeated treatment with lidocaine /prilocaine cream (EMLA®) as a topical anaesthetic for the cleansing of venous leg ulcers. A controlled study. *Acta Derm Venereol*. 1993; 73 (3): 231 -2
97. Davis MD, Adams A. Lidocaine patch for the management of leg ulcer pain. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 Suppl 5: 126-7.

98. Davis MD. Lidocaine patch helpful in managing the chronic pain of leg ulceration. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(5): 964.
99. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD et al. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg.* 1975 Nov-Dec;54(6):758-66. doi: 10.1213/00000539-197511000-00021. PMID: 1239214.
100. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Jan;36(1):13-26. doi: 10.2165/00003088-199936010-00002. PMID: 9989340.
101. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs.* 1996 Apr;51(4):658-700. doi: 10.2165/00003495-199651040-00009.
102. Fernández Ginés D, García Muñoz S, Rodríguez Cuadros TB, Morales Molina JA, Cortiñas Saenz M, Verdejo Reche F, et al. Physical and chemical stability of sevoflurane in polypropylene syringes. *Eur J Hosp Pharm* 2015; 22: 122.
103. Wandel C, Neff S, Keppler G et al. The relationship between cytochrome P4502E1 activity and plasma fluoride levels after sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg.* 1997 Oct;85(4):924-30. doi: 10.1097/00000539-199710000-00038. PMID: 9322481.
104. Byhahn C, Wilke HJ, Westpphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. *CNS Drugs.* 2001;15(3):197-215. doi: 10.2165/00023210-200115030-00004.
105. Ong Sio LCL, de la Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res.* 2017;7(3):186-193.
106. 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
107. Imbernón, Adrián; Blázquez, Cristina; Puebla, Ana; Churruca, Micaela; Lobato, Alejandro; Martínez, Marcela; Aguilar, Antonio; Gallego, Miguel A (2015). Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *International Wound Journal*
108. M., Dámaso Fernández-Ginés, F., Cortiñas Sáenz, M., Fernández Sánchez, C., & Morales-Molina, A. (2017). Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Paliat*, 24, 104–108.
109. Fernández-Ginés FD, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Sevoflurano tópico: una experiencia galena. *Farm Hosp.* 2021;45(5):277-81.
110. Gerónimo Pardo M, Cortiás Sáenz M. Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas. *Rev. Soc. esp. Dolor.* 2017. Doi: 10.20986/resed.2017.3617/2017.
111. BB. Hoerauf KH, Koller C, Taeger K, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane and nitrous oxide in operating room personnel. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69(2): 134-8.
112. Hoerauf KH, Hartmann T, Zavrski A, Adel S, Burger HJ, Koinig H, et al. Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72(3): 174-7.

113. Sanabria Carretero P, Rodriguez Perez E, Jimenez Mateos E et al. Exposición laboral al óxido nitroso y sevoflurano durante la anestesia en pediatría: evaluación de un dispositivo de extracción de gases anestésicos. *Rev Esp Anaesthesiol Reanim* 2006; 53: 618-625
114. Bara B. Farmacocinética de los anestésicos halogenados. En: Mas Marfany J ed. *Manual teórico práctico del circuito circular a flujos mínimos en Anestesiología*. Ed Ergon. Barcelona 2012.
115. Alvarez J, Rodríguez J, Blanco J et al. Farmacodinámica de los anestésicos inhalatorios. *Farmacología en anestesia*, 2ª ed. Majadahonda. 2003: 63-86
116. Herzog-Niescery J, Botteck NM, Volgelsang H, et al. Occupational chronic sevoflurane exposure in the everyday reality of the anaesthesia workplace. *Anaesth Analg*. 2015; 121:1519-28.
117. Molina JM, Ayora A, Barbara A, et al. Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2016; 66: 202-7
118. Fernández-Ginés D, Selva-Sevilla C, Cortiñas-Sáenz M, et al . Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds. *Med Lav*. 2019 Oct 29;110(5):363-371.
119. Akata T, Boyle WA 3rd. Volatile anesthetic actions on contractile proteins in membrane-permeabilized small mesenteric arteries. *Anesthesiology* 1995; 82(3): 700-12.
120. Thorlacius K, Bodelsson M. Sevoflurane promotes endothelium-dependent smooth muscle relaxation in isolated human omental arteries and veins. *Anesth Analg* 2004; 99(2): 423-8.
121. Izumi K, Akata T, Takahashi S. The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 1): role of endothelium. *Anesthesiology* 2000; 92(5): 1426-40.
122. Karabiyik L, Turkan H, Ozisik T, Saracli MA, Haznedaroglu T. Effects of sevoflurane and/or nitrous oxide on bacterial growth in in vitro culture conditions. *J Anesth* 2007; 21(3): 436-8.
123. Batai I, Kerenyi M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(7): 425-40.
124. Martínez M, Gerónimo M, Crespo MD. Actividad bactericida del sevoflurano frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 120-1.
125. Puig NR, Ferrero P, Bay ML, Hidalgo G, Valenti J, Amerio N, et al. Effects of sevoflurane general anesthesia: immunological studies in mice. *Int Immunopharmacol* 2002; 2(1): 95-104.
126. García Fernández J, PArodi E, García P, Matute E, Gómez de Segura IA, Cediell R, Gilsanz F. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration in vivo: a study in dogs. *Br J Anaesth* 2005; 95(4): 530-4
127. Koblin DD. Mechanism of action. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, 5th ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 48-73

128. D. Rennie. CONSORT revised-improving the reporting of randomized trials. JAMA, 285 (2001), pp. 2006-2007
129. Murphy C, Atkin L, Swanson T, Tachi M, Tan YK, Vega de Ceniga M, Weir D, Wolcott R. International consensus document. Defying hard-to-heal wounds with an early antimicrobial intervention strategy: wound hygiene. J Wound Care 2020; 29(Suppl 3b):S1–28.
130. Murphy C, Atkin L, Vega de Ceniga M, Weir D, Swanson T. Documento de consenso internacional. Integrando la Higiene de la Herida en una estrategia de cicatrización proactiva. J Wound Care 2022;31:S1–S24
131. Verdú-Soriano, J; Segura-Jordá G. López-Casanova, P; et al. Monitorización y fotografía científica de las heridas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº VII. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2022. © 2022 GNEAUPP – 2ª edición