

Experiencia clínica con sevoflurano tópico para el tratamiento del dolor de la epidermólisis bullosa

Clinical experience with topical sevoflurane for the treatment of epidermolysis bullosa pain

María T. Gómez Sánchez¹, Beatriz Tauste Hernández², F. Dámaso Fernández Ginés³,
Manuel Cortiñas Sáenz⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: La epidermólisis ampollosa distrófica (DEB) es una condición incurable, rara y genéticamente heterogénea, que se caracteriza por la fragilidad de la piel y la formación de ampollas que conducen a úlceras dolorosas, cicatrices, infecciones y deterioro funcional. En la actualidad existe una necesidad apremiante – no satisfecha – de un mejor diagnóstico y paliación de esta devastadora enfermedad.

CASO CLÍNICO: Niño de 8 años afectado por úlceras dolorosas y mal controladas por DEB que son refractarias a los tratamientos convencionales, dificultando así los cuidados cutáneos diarios. El paciente fue paliado de forma eficaz con sevoflurano tópico durante un mes.

CONCLUSIÓN: La aplicación de sevoflurano tópico consiguió un control del dolor eficaz, rápido y duradero con un perfil de seguridad favorable. Además, se redujo gradualmente el consumo de opioides.

PALABRAS CLAVE: Epidermólisis Bullosa Distrófica, Úlcera Cutánea, Dolor, Tratamiento Tópico, Sevoflurano.

Summary

INTRODUCTION: Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is a rare and genetically heterogeneous untreatable condition characterized by skin fragility and blistering leading to painful ulcers, scarring, infection, and functional impairment. There is now a pressing unmet need for better diagnosis, and palliation of this devastating disease.

CASE REPORT: An 8-year-old boy affected by painful and poorly controlled ulcers due to LBP that are refractory to conventional treatments, making daily skin care difficult. The patient was effectively palliated with topical sevoflurane for a month.

CONCLUSION: Topical sevoflurane achieved effective, rapid, and long-lasting pain control with a favorable safety profile. In addition, opioid use was gradually reduced.

KEYWORDS: Dystrophic Epidermolysis Bullosa, Skin Ulcer, Pain, Topical Treatment, Sevoflurane.

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, Spain.

Hospital de Baza, Granada, Spain
Especialista en Farmacia Clínica. Departamento de farmacia. Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, Spain

Especialista en Anestesiología. Departamento de Anestesiología y Tratamiento del Dolor, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain. M.D, PhD

Recibido: 11 de diciembre 2023

Aceptado: 19 de abril 2024

Correspondencia

Dámaso Fernández Ginés
fdamaso.fernandez@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9442-9806

Este artículo debe citarse como: Gómez Sánchez MT, Tauste Hernández B, Fernández Ginés FD, Cortiñas Sáenz M. Experiencia clínica con sevoflurano tópico para el tratamiento del dolor de la epidermólisis bullosa. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (2): 212-220

INTRODUCTION

La epidermólisis ampollosa (EB) es un grupo raro hereditario de trastornos autosómicos (prevalencia estimada entre 5-20 casos/millón) caracterizado por anomalías proteicas a nivel de la unión dermoepidérmica. Macroscópicamente, el principal signo de esta mayor fragilidad epitelial es la aparición de ampollas que pueden causar heridas y úlceras cutáneas o mucosas debilitantes¹.

Se han descrito hasta 31 variantes diferentes en relación con la localización de las ampollas. El subtipo de EB distrófica (DEB) se ha relacionado con una anomalía en la formación de colágeno asociada al gen VII-A1 (localizado en el cromosoma 3p21.3). Aunque es poco frecuente, conlleva un pronóstico de supervivencia considerablemente peor y una mayor comorbilidad, debido a que la alteración proteica se produce a nivel de la membrana basal, donde la existencia de terminaciones nerviosas periféricas determina la existencia de heridas muy dolorosas².

La mayoría de las estrategias terapéuticas se dirigen al manejo sintomático de la afección, en particular al alivio del dolor, el prurito y la infección. El dolor se considera multifactorial, con un componente agudo debido a la presencia de lesiones cutáneas o mucosas a diferentes niveles y un componente crónico (inflamatorio, óseo o neuropático)³. (Cuadro 1) En la actualidad, existe una necesidad médica insatisfecha de diagnosticar y tratar satisfactoriamente la DEB. El enfoque farmacológico actual incluye el manejo sistémico y tópico con dos grupos farmacológicos principales: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opiáceos⁴. El sevoflurano es un anestésico halogenado inhalatorio utilizado en la inducción y el mantenimiento de la anestesia general que, además, ha demostrado efectos analgésicos centrales y periféricos⁵.

Se presenta el primer caso pediátrico: paciente de ocho años diagnosticado de DEB con úlceras

muy dolorosas refractarias al manejo analgésico convencional que fue empleado con éxito con aplicaciones tópicas de sevoflurano. Además, esta era la primera vez que fue utilizado el sevoflurano tópico para el control del dolor en pacientes con epidermolisis bullosa.

CASO CLÍNICO

Niño de ocho años nacido a término en presentación cefálica espontánea. El paciente ingresó por presentar úlceras mal controladas y dolorosas que dificultaban la limpieza cutánea rutinaria y requerían cuidados cutáneos diarios. El paciente fue diagnosticado a dicha edad tras la realización de biopsias y estudio histopatológico con microscopía electrónica e inmunofluorescencia directa, así como estudio molecular de los genes de las proteínas involucradas, hallándose ampollas subepidérmicas con moderado infiltrado inflamatorio y polimorfonuclear con mutación homocigótica en el gen COL7A1, lo que confirmó el diagnóstico de DEB.

En el momento del diagnóstico, el peso del paciente era de 17 kg, con un índice de masa corporal (IMC) del 15.13%, en tratamiento habitual con Ranitidina, Hidroxicina, Loratadina, Sulfato Ferroso, suplementos de Vitamina D3, ácido fólico, Selenio y Zinc. Presentaba historia clínica de importantes infecciones de repetición, trombocitosis, desnutrición, anemia ferropénica, contracturas palmares y sinequias generalizadas, así como necesidad de tratamiento rehabilitador de forma continuada por alteraciones motrices.

El paciente precisaba cuidados diarios de las úlceras en casa con jabón y solución salina normal, polihexanida, undecilenamidopropil betaína y apósito hidrocoloide argéntico, además de desbridamiento periódico de las ampollas rotas, drenaje con jeringa de las ampollas intactas y eliminación cuidadosa de los restos.

En la exploración se observaron dos úlceras pruriginosas dolorosas de larga evolución (7/10 según

Cuadro 1. Tipos de dolor en pacientes con EB y tratamiento convencional

Tipo de dolor	Causa	Tratamiento convencional
Dolor agudo	Lesiones mucosas y dolorosas	AINE, acetaminofén, opioides, cannabinoides, gabapentina, lidocaína subcutánea.
Dolor crónico	Neuropatía, Inflamación	AINE, opioides, gabapentina,
Dolor intal	Asociado con cambios de vendaje, cicatrización de heridas, baño...	AINE, acetaminofén, opioides, ketamina, benzodiazepinas, óxido nitroso inhalado.
Dolor relacionado con el cáncer	Los pacientes con EB pueden desarrollar dolor relacionado con el carcinoma de células escamosas	Opioides, gabapentina, antidepresivos tricíclicos, cannabinoides.
Relacionado con el dolor al rascado	Sin liberación de histamina	Antihistamínicos, gabapentina, pregabalina, ISRS, antidepresivos tricíclicos, antagonistas opioides, antipsicóticos, cannabinoides.

la Escala Visual Analógica -EVA-) con placas liquenoides hipertróficas, nódulos secundarios por rascado y abundante biofilm en la espalda y el muslo derecho (25 y 17 cm², respectivamente). El dolor impedía la higiene rutinaria y la limpieza de las heridas a pesar del paracetamol concomitante, la lidocaína tópica al 2% y morfina. Un frotis microbiológico y un cultivo revelaron el crecimiento de *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina en las úlceras.

Las úlceras infectadas se trataron con cloxacilina oral (80 mg/kg/día cada seis horas) durante un total de seis días. Debido a la resistencia del paciente al tratamiento estándar, se le administró sevoflurano tópico según el protocolo de la Unidad del Dolor. Se inició el tratamiento con una dosis de 0,5 mL de sevoflurano por cm², que se aplicó cuidadosamente de forma directa con una jeringa (a unos 5-10 cm de distancia de las heridas) sobre la superficie limpia de la herida, utilizando gasas estériles para secar el excedente y evitar el contacto con los tejidos circundantes. Se observó una reducción significativa del dolor a 1/10 inmediatamente después (4 minutos) del tratamiento con sevoflurano con una administración inicial de 20 ml, que duró casi 12 horas.

Tras unas primeras aplicaciones hospitalarias, el paciente fue dado de alta y se inició un tratamiento

domiciliario dos veces al día por un servicio profesional de enfermería. Poco después, el uso de opiáceos se redujo gradualmente y finalmente se interrumpió, necesitando únicamente alivio ocasional del dolor irruptivo con paracetamol (Figura 1). Esto se acompañó de una disminución del prurito asociado. El tratamiento se mantuvo durante un mes con seguimiento por nuestra parte con la misma respuesta y sin un desarrollo evidente de tolerancia. Posteriormente, el paciente cambió de ciudad por lo que se perdió el seguimiento y se desconoce si continuó con el tratamiento.

se obtuvo el consentimiento informado y el protocolo del estudio se ajustó a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación local. No se dio consentimiento para la publicación de imágenes.

DISCUSIÓN

En este informe se expone el caso de un niño de ocho años diagnosticado de DEB de larga duración cuyo dolor fue paliado satisfactoriamente con sevoflurano tópico. Aunque varios estudios destacan las propiedades analgésicas del agente halogenado en distintos contextos, éste es, hasta donde sabemos, el primer caso similar descrito en la literatura.

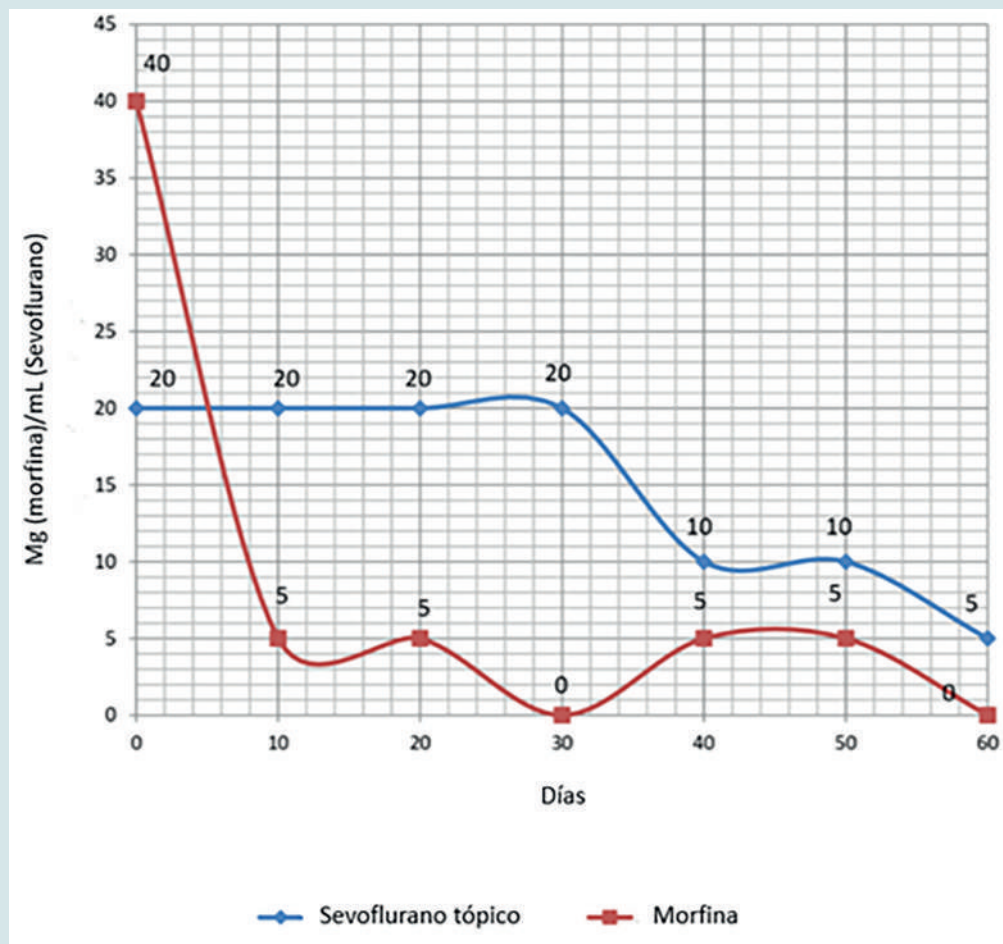


Figura 1. Requerimientos sulfato de morfina (mg) y sevoflurano (mL) a lo largo del tiempo.

El tratamiento farmacológico de este grupo de pacientes es difícil y requiere un enfoque multidisciplinar. Los AINE y los opiáceos constituyen tradicionalmente la base del tratamiento sintomático del dolor en este grupo de pacientes, mientras que la gabapentina y la amitriptilina se utilizan para tratar el prurito y el dolor neuropático asociados⁴. Estas clases farmacológicas a veces no consiguen aliviar el dolor y además se asocian a múltiples efectos adversos^{4,6}. Recientemente, varios estudios han descrito la capacidad del sevoflurano para conseguir analgesia central y periférica,

lo que pone de manifiesto sus posibles aplicaciones en distintos tipos de dolor, incluido el ulceroso.^{6,7}

El efecto beneficioso del sevoflurano tópico fue perceptible casi inmediatamente después de la aplicación y se tradujo en una reducción duradera e intensa de las puntuaciones de dolor y del prurito asociado. Esto, a su vez, conllevó una disminución del uso de opiáceos y, posteriormente, una mejoría en la calidad de vida, aunque lo último no llegó a medirse formalmente. Ello concuerda con estudios anteriores, en los que

el alivio del dolor se producía entre uno y diez minutos y duraba entre 7 y 24 horas^{7,8}.

Además de la actividad analgésica, algunas pruebas demuestran que el sevoflurano tópico presenta acciones cicatrizantes, lo que sugiere que el anestésico podría ser un complemento adecuado para el cuidado de heridas y los protocolos de limpieza^{9,10}. Aunque tales propiedades no se observaron en este caso, es casi seguro que esto se debió a la condición genética que subyace a la formación continua de úlceras. Del mismo modo, algunas pruebas sugieren que el sevoflurano ejerce algunas propiedades antimicrobianas, tanto contra bacterias Gram positivas como Gram negativas⁵.

En cuanto a su perfil de seguridad, estudios previos han informado de eritema leve transitorio, prurito y sensación de quemazón en la piel circundante como principales complicaciones que se

producen tras la aplicación tópica^{6,10}. No se observó ninguno de los efectos secundarios cognitivos o sistémicos más graves conocidos (somnolencia, cambios hemodinámicos, renales, hepáticos y hematológicos) comúnmente asociados a su uso inhalado. Asimismo, no se evidenció a lo largo del tratamiento, y hasta el momento de concluir las observaciones⁶, una pérdida de eficacia (debida a fenómenos de desaferenciación [se refiere a desaferenciación]) frecuentemente observada con otros tratamientos tópicos como la capsaicina.

Las limitaciones asociadas a estos resultados están relacionadas con la naturaleza empírica y la complejidad del caso, que se ve exacerbada por la baja prevalencia de la afección. No obstante, como resultado de la experiencia de este grupo con casi 1,000 días acumulados de tratamiento con sevoflurano tópico (cuadro 2), así como de los estudios previos y en curso publicados

Cuadro 2. Resumen cronológico de los pacientes tratados con sevoflurano tópico

AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	DÍAS ACUMULADOS DE TRATAMIENTO.
<i>Gerónimo Pardo.</i>	2011	1	16
<i>Martínez Monsalve.</i>	2011	1	3
<i>Martínez Monsalve.</i>	2013	9	76
<i>Rueda Martínez.</i>	2014	1	4
<i>Imbernón.</i>	2016	1	21
<i>Ferrara.</i>	2016	1	15
<i>Villarroel.</i>	2016	89	89
<i>Fernández Ginés.</i>	2017	1	35
<i>Fernández Ginés.</i>	2017	11	821
<i>Imbernón-Moya.</i>	2017	3	45
<i>Imbernón-Moya.</i>	2017	30	360
<i>Amores Valenciano.</i>	2018	1	365
<i>Martínez Monsalve.</i>	2018	152	365
<i>Padilla del Rey.</i>	2018	1	40
<i>Fernández Ginés.</i>	2019	1	111
<i>Fernández Ginés.</i>	2020	24	28
<i>Cortiñas-Sáenz.</i>	2022	38	360
<i>Fernández-Ginés.</i>	2022	1	35
Total		366	2789

recientemente sobre este tema, el sevoflurano podría desempeñar un papel en el control del dolor intratable relacionado con úlceras cutáneas de diferentes (y raras) etiologías. Además, las investigaciones futuras deberían orientarse al desarrollo de una formulación farmacéutica adecuada que permita la administración sostenida del principio.

CONCLUSIONES

La epidermólisis bullosa distrófica es una enfermedad incurable caracterizada por la fragilidad de la piel y la formación de ampollas que dan lugar a úlceras dolorosas de difícil manejo. En este trabajo se presenta el uso de sevoflurano tópico en úlceras cutáneas secundarias a epidermólisis bullosa para el control del dolor. El control del dolor fue satisfactoriamente eficaz, rápido y duradero con sevoflurano tópico, con un perfil de seguridad favorable. Además, el uso de opiáceos se redujo gradualmente y finalmente se suspendió durante el tratamiento. El farmacéutico hospitalario debería considerar el uso fuera de indicación y contribuir al desarrollo de una formulación retardada adecuada.

CUERPO DE TEXTO EN INGLÉS

INTRODUCTION

Epidermolysis bullosa (EB) is a rare hereditary group of autosomal disorders (estimated prevalence between 5-20 cases/million) characterized by protein anomalies at the epidermal-dermal joint level. Macroscopically, the main sign of this increased epithelial fragility is the appearance of blisters that may cause debilitating cutaneous or mucous wounds and ulcers¹.

A total of up to 31 different variants have been described in relation to blister location. The dystrophic EB (DEB) subtype has been associated with an abnormality in collagen formation associated with the gene VII-A1 (located in chromosome

3p21.3). Albeit infrequent, it conveys a considerably poorer survival prognosis and increased comorbidity, due to the fact that the protein alteration occurs at the basal membrane, where the existence of peripheral nervous terminations determines the existence of very painful wounds².

Most therapeutic strategies are aimed at the symptomatic management of the condition, particularly pain relief, pruritus, and infection. Pain is considered multi-factorial, with an acute component due to the presence of cutaneous or mucosal lesions at different levels and a chronic component (inflammatory, bony, or neuropathic)³. (Table 1)

There is at present an unmet medical need to satisfactorily diagnose and treat DEB. The current pharmacological approach includes both systemic and topical treatment with two main pharmacological groups: non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) and opiates⁴.

Sevoflurane is an inhaled halogenated anaesthetic used in the induction and maintenance of general anesthesia, which, in addition has shown central and peripheral analgesic effects⁵.

The first pediatric case reported: an eight-year-old patient diagnosed with LBP with very painful ulcers refractory to conventional analgesic treatment who was successfully treated with topical applications of sevoflurane. In addition, this was the first time that topical sevoflurane was used for epidermolysis bullosa.

CASE REPORT

Eight year-old child, born at term in spontaneous cephalic presentation. The patient was admitted due to poorly controlled and painful ulcers that made routine skin cleaning difficult and required daily skin care.

The patient was diagnosed at that age after biopsies and histopathological study with electron

microscopy and direct immunofluorescence, as well as molecular study of the genes of the proteins involved, finding subepidermal blisters with moderate inflammatory and polymorphonuclear infiltrate with homozygous mutation in the COL7A1 gene, which confirmed the diagnosis of DEB.

At the time of diagnosis, the patient's weight was 17 kg, with a body mass index (BMI) of 15.13%, on regular treatment with Ranitidine, Hydroxyzine, Loratadine, Ferrous Sulfate, Vitamin D3 supplements, folic acid, Selenium and Zinc. He had a clinical history of important recurrent infections, thrombocytosis, malnutrition, iron deficiency anemia, palmar contractures and generalized synechiae, as well as the need for continuous rehabilitation treatment due to motor disturbances.

The patient required daily care of the ulcers at home with soap and normal saline solution, polyhexanide, undecylenamidopropyl betaine and argentum hydrocolloid dressing, as well as periodic debridement of the broken blisters, syringe drainage of the intact blisters and careful removal of the debris.

On examination, two long-term painful (7/10 using the Visual Analogic Scale –VAS–) itchy ulcers with hypertrophic lichenous plaques, secondary nodules due to scratching, and abundant biofilm were present in the back and right thigh (25 and 17 cm², respectively). Pain prevented the routine hygiene and toileting of wounds, despite concomitant paracetamol, topical 2% lidocaine and morphine. Informed consent was obtained. In addition, the study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and it was approved by the Local Research Ethics Committee. Consent was not given for the publication of images. A microbiological swab and culture revealed growth of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the ulcers.

Ulcers infected were treated with oral cloxacillin (80 mg/kg/day every six hours) for a total of six days. Due to the patient's refractoriness to standard treatment, the patient was consented for topical sevoflurane as per Pain Unit off-label protocol. Treatment was commenced at a dose of 0.5 mL of sevoflurane per cm², which was carefully applied directly with a syringe (around 5-10 cm distance applied to the wounds) to the clean wound surface, using sterile gauze to dry out the surplus and prevent contact with surrounding tissues. A significant reduction of pain to 1/10 was observed immediately after (4 minutes) the sevoflurane treatment with an initial administration of 20 ml, which lasted nearly 12 hours.

Following a few initial hospital applications, the patient was discharged and twice daily domiciliary treatment initiated by a professional nursing service. Shortly after, the opioid use was gradually reduced and eventually discontinued, only needing occasional breakthrough pain relief with paracetamol (Fig. 1). This was accompanied by a decrease in the associated pruritus. Treatment was continued for a month with follow-up by us with the same response and no evident development of tolerance. Subsequently, the patient changed city so the follow-up was lost and it is not known if he continued with the treatment.

In this report, the case of an-eight year-old child diagnosed with long-term DEB whose pain was satisfactorily managed with topical sevoflurane is discussed. Although a number of studies highlight the pain-mitigating properties of the halogenated agent in different settings, this is to our knowledge the first similar case reported in the literature.

The pharmacological management of this group of patients is challenging and requires a multi-disciplinary approach. NSAIDs, opiates traditionally constitute the basis for the symptomatic pain management in this group of patients, whilst gabapentin and amitriptyline are used to

treat the associated pruritus and neuropathic pain⁴. These pharmacological classes sometimes fail to provide pain relief and are also associated with multiple adverse effects^{4,6}.

Several studies have recently described the ability of sevoflurane in achieving central and peripheral analgesia, highlighting its potential applications in different types of pain, including ulcer pain^{6,7}.

The beneficial effect of topical sevoflurane was noticeable almost immediately post-application, and resulted in a durable and intense reduction in pain scores and associated pruritus. This in turn conveyed a drastic decrease in the use of opioids, and subsequently an increment of quality of life, although the latter was never formally measured. This is in line to previous studies, where pain relief occurred between one and ten minutes and lasted between 7 and 24 hours^{7,8}.

In addition to the analgesic activity, some evidence shows that topical sevoflurane exhibits healing actions, thus suggesting the anaesthetic could be a suitable addition to wound care and toileting protocols^{9,10}. Whereas such properties were not observable in this case, this was almost certainly attributable to the genetic condition underpinning the continuous formation of ulcers. Similarly, some evidence suggests that sevoflurane exerts some antimicrobial properties, against both Gram positive and Gram negative bacteria⁵.

With regards to its safety profile, previous studies have reported mild transient erythema, pruritus, and burning sensation in the surrounding skin as main toxicities occurring after topical application^{6,10}. None of the more serious cognitive or systemic known side effects (somnolence, haemodynamic changes, renal, hepatic, and haematological) commonly associated with its inhaled use were observed. Likewise, a loss of efficacy (due to de-afferentiation phenomena) frequently seen with other topical treatments such as capsaicin was not evidenced throughout

the treatment, and until the closure of the observations⁶.

Caveats associated with these findings relate to the empirical nature and complexity of the case, which is exacerbated by the low prevalence of the condition. Notwithstanding, as a result of this group's experience with almost 1000 cumulative days of treatment with topical sevoflurane (Table 2), as well as previous and on-going studies recently published in this subject, sevoflurane might play a role in the management of intractable pain connected to cutaneous ulcers of different (and rare) aetiologies. Moreover, future research should be aimed at developing a suitable pharmaceutical formulation enabling the sustained delivery of the principle.

CONCLUSIONS

Dystrophic epidermolysis bullosa is an untreatable condition characterized by skin fragility and the formation of blisters that lead to painful ulcers of difficult management. This paper presents the use of topical sevoflurane in skin ulcers secondary to epidermolysis bullosa for the pain management. Pain control was satisfactorily effective, rapid and durable managed with topical sevoflurane with a favorable safety profile. Furthermore, opioid use was gradually reduced and eventually discontinued during the treatment. Hospital pharmacists should consider off-label use and contribute to the development of a suitable delayed formulation.

REFERENCES

1. Chiaverini C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Lacour JP. Épidermolyses bulleuses héréditaires : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). *Ann Dermatol Venerol* [Internet]. 2017;144(1):6–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2016.07.016>
2. Bauer J, Laimer M MD. Epidemiology, pathogenesis, classification, and clinical features of epidermolysis bullosa. *UpToDate*. 2017. <http://www.uptodate.com>.
3. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Pain care for patients with

- epidermolysis bullosa: Best care practice guidelines. *BMC Med.* 2014;12(1):1–23.
4. Denyer J, Pillay E. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis Bullosa. *Best Pract Guidel Ski wound care epidermolysis Bullosa.* 2012;7–30.
 5. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Topical sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multi-drug-resistant organisms. *Int Wound J.* 2017;14(6):1388–90.
 6. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Navajas-Gómez de Aranda A, Morales-Molina JA, Fernández-Sánchez C, et al. Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *Int Wound J.* 2020;17(1):83–90.
 7. Cortiñas-Sáenz M, Dámaso Fernández-Ginés F, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. At-home Topical Sevoflurane Added to the Conventional Analgesic Treatment for Painful leg Ulcers Greatly Improved the Analgesic Effectiveness and Reduced Opioid Consumption in a Single-Center Retrospective Comparative Study with one-Year Follow-up. *Int J Low Extrem Wounds.* 2022;
 8. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Healing of chronic venous ulcer with topical sevoflurane. *Int Wound J.* 2017;14(6):1323–6.
 9. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, De Aranda ANG, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Heal Pharm.* 2017;74(9):e176–82.
 10. Imbernón-Moya A, Frutos JO, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I. Sevoflurano tópico previo a la limpieza de úlceras cutáneas dolorosas. *Actas Dermosifiliogr [Internet].* 2018;109(5):447–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.12.005>