

Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas

M. Gerónimo Pardo¹ y M. Cortiñas Sáenz²

¹Especialista en Farmacología Clínica y en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Complejo Hospitalario Universitario. Albacete. ²Especialista en Anestesiología y Reanimación. Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital de Torrecárdenas. Almería. España

Gerónimo Pardo M y Cortiñas Sáenz M. Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas. *Rev Soc Esp Dolor* 2018;25(2):106-111.

ABSTRACT

Sevoflurane is a halogenated anesthetic derived from diethyl ether, which is presented as a volatile liquid. Administered by inhalation, it is widely used for the induction and maintenance of general anesthesia, as its safety profile is very good. In addition to their hypnotic action, various pre-clinical experiences show that sevoflurane and other halogenated ether derivatives produce an important analgesic/anesthetic effect when administered in their liquid form directly to the central nervous system, specifically to the spinal cord. However, it is classically thought they lack analgesic effect at peripheral level. However, clinical experiences in which sevoflurane had an important analgesic effect on painful wounds when it was irrigated in its liquid presentation on the bed of such wounds have been reported in recent years. Such analgesic effect is characterized by being established in a few minutes, be intense enough to allow sharp debridement of the wounds, and last for several hours. Concerning adverse effects, it has been reported so far no case of systemic adverse events; only local adverse effects have been reported, the most frequently reported one being mild and transitory itching. For the moment, clinical communications are limited to isolated clinical cases and case series of patients; obviously, relevant clinical trials are required to adequately establish the role of topical sevoflurane in the analgesic treatment of painful wounds. But while conducting these clinical trials, the off-label use of topical sevoflurane

irrigated on the bed of painful wounds may be an alternative option for the analgesic treatment of wounds with pain refractory to usual treatments.

Key words: Sevoflurane, anesthetics inhalation, administration topical, pain, analgesics.

RESUMEN

El sevoflurano es un anestésico derivado halogenado del éter dietílico que se presenta como un líquido volátil. Es ampliamente utilizado por vía inhalatoria para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, pues su perfil de seguridad es muy bueno. Además de su acción hipnótica, diversas experiencias preclínicas muestran que 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, concretamente a la médula espinal, pero clásicamente se les considera carentes de efecto analgésico a nivel periférico. Sin embargo, en los últimos años se están comunicando experiencias clínicas en las que el sevoflurano produce un efecto analgésico importante 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 extenderse por espacio de varias horas. Referido a efectos adversos, hasta ahora no ha sido comunicado ninguno a nivel sistémico, y el efecto local más frecuentemente referido por los pacientes es prurito leve y transitorio. Hasta ahora las comunicaciones clínicas se limitan a casos clínicos aislados y series de casos, y es obvio que se precisa la realización de los pertinentes ensayos clínicos para establecer

adecuadamente su papel en el tratamiento analgésico de las heridas dolorosas. Pero mientras estos ensayos clínicos se realizan, el empleo fuera de indicación de sevoflurano irrigado tópicamente sobre el lecho de heridas dolorosas es una alternativa analgésica de rescate a tener en cuenta en aquellas heridas de dolor refractario a los tratamientos habituales.

Palabras clave: Sevoflurano, anestésicos por inhalación, administración tópica, dolor, analgésicos.

INTRODUCCIÓN

El sevoflurano es un derivado halogenado del éter dietílico. Se presenta como un líquido muy volátil, y es ampliamente empleado en forma de vapor por vía inhalatoria para someter a los pacientes a anestesia general. Tras décadas de empleo se ha mostrado como un anestésico con un balance beneficio/riesgo muy favorable (1), aunque su mecanismo específico de acción hipnótico no está completamente dilucidado (2).

Además de su empleo como hipnótico por vía inhalatoria, recientemente se están comunicando experiencias clínicas favorables relacionadas con su empleo por vía tópica sobre heridas, tanto con intención analgésica (3-11) como antimicrobiana (12-14) o cicatrizante (11). El objetivo de esta revisión es resumir la información disponible hasta ahora sobre el empleo tópico del sevoflurano focalizando en su uso como anestésico/analgésico en heridas.

EFECTO ANALGÉSICO PERIFÉRICO DEL SEVOFLURANO TÓPICO

Efecto analgésico periférico de los anestésicos halogenados

Clásicamente se considera que los anestésicos éter halogenados en general, y el sevoflurano en particular, ejercen efecto analgésico a nivel central (15) pero carecen de efecto analgésico a nivel periférico (16). A continuación se examinarán brevemente las pruebas a favor y en contra.

Experiencias preclínicas empleando derivados halogenados del éter

Existen varios experimentos en los que voluntarios sanos inhalaban dosis subanestésicas de diversos anestésicos halogenados durante breves periodos de tiempo y fueron sometidos a diversos estímulos dolorosos cutáneos (17,18). En ninguno de estos trabajos se encontró que los fármacos estudiados produjesen un efecto analgésico significativo.

Sí ha sido objetivado cuando se han administrado tópicamente en voluntarios sanos y en animales de experimentación. La irrigación con isoflurano y sevoflurano de antebrazos envueltos en gasas, cubiertos con plástico y dejados actuar durante 30 minutos, produjo un leve efecto analgésico local medido con pruebas de estimulación mecánica y eléctrica (19,20). Este método de aplicación tiene la desventaja de ser poco conveniente, y el efecto analgésico que hallaron era de intensidad muy leve, lo cual dificultaba encontrarle aplicación clínica. Presumiblemente la piel actuaba de barrera a la difusión de los anestésicos e interfería con el efecto anestésico, pues en un estudio *in vivo* realizado en ratas la inyección subcutánea de isoflurano y desflurano produjo un efecto analgésico local dosis-dependiente, similar al obtenido en el mismo experimento con la inyección subcutánea de los anestésicos locales lidocaína y prilocaína (21). Este último trabajo da pie a la administración de halogenados sobre heridas (22), pues al fin y al cabo la pérdida de la barrera cutánea existente en una herida implica que la administración por irrigación de un fármaco sobre el lecho ulceroso es equiparable a la inyección subcutánea del mismo.

Experiencias clínicas empleando éter y sus derivados halogenados

A principios del siglo xx aparecieron algunas comunicaciones en las que el éter dietílico era empleado tópicamente con intención antimicrobiana en cavidades como tratamiento único de peritonitis (23) y artritis (23), y también irrigado sobre heridas infectadas (23-25). En ninguna de estas comunicaciones hay comentario alguno sobre un eventual efecto analgésico del éter; por el contrario, en algunos pacientes producía irritación de la piel circundante de la herida (25).

Desde entonces el efecto antimicrobiano del éter y de sus derivados halogenados ha sido estudiado *in vivo* en animales de experimentación (26) e *in vitro* (27-29), pero las comunicaciones clínicas se focalizaron en su eventual papel como antivírico en el tratamiento del herpes labial y genital (30,31). La aplicación de algodones empapados en éter sobre las heridas de herpes simple producía un dolor urente que era definido en ocasiones como peor que el dolor de la enfermedad, pero era seguido de un efecto analgésico local (30,31).

Tras unos años sin comunicaciones del empleo antimicrobiano del éter o sus derivados halogenados, recientemente se ha comunicado el empleo del sevoflurano como antimicrobiano en varios pacientes afectados de heridas infectadas complicadas (12-14). Como ya se ha comentado, el objeto de esta revisión no es el empleo sobre heridas con intención antimicrobiana, sino analgésica/anestésica.

Experiencias clínicas en el uso tópico del sevoflurano como analgésico

La primera experiencia clínica del empleo satisfactorio de sevoflurano como analgésico tópico corresponde al año 2011. Se trataba de una paciente afectada de una úlcera venosa con dolor incontrolable. La paciente rechazaba el empleo de catéter epidural debido a una mala experiencia previa, el uso de opioides por haber sufrido previamente una intoxicación casi fatal por los mismos, y la crema EMLA por el dolor asociado a su aplicación; en este contexto el uso compasivo mediante irrigaciones de sevoflurano controlaron el dolor diariamente de manera inmediata y por espacio de 10-12 horas, fueron muy bien toleradas por la paciente (cuyo estado de ánimo mejoró ostensiblemente), y no interfirieron con la curación de la herida, la cual cerró en 16 días. Como único efecto adverso la paciente aquejó prurito en el área de piel sana que rodeaba la herida, el cual pudo ser controlado evitando que el sevoflurano rebasase más allá de los límites de la herida; el grado de satisfacción de la paciente fue muy elevado (3).

A partir de entonces han sido comunicadas más experiencias clínicas sobre el efecto analgésico del sevoflurano tópico, tanto en casos clínicos aislados (4-6,8,10) como en pequeñas series de casos (7,9,11); el efecto analgésico también ha sido objetivado en dos pacientes en los que fue empleado con intención antimicrobiana (12,13); en total han sido comunicadas más de 1.500 aplicaciones de sevoflurano sobre casi 150 pacientes (Tabla I). La conclusión

común sobre eficacia analgésica es que la aplicación de sevoflurano líquido es indolora por sí misma, y el efecto analgésico aparece en breves minutos, es tan intenso que frecuentemente permite realizar un desbridamiento mecánico de la herida, y se prolonga en el tiempo por espacio de varias horas. Además, hay comunicados pacientes tratados diariamente de manera ambulatoria con sevoflurano durante meses e incluso años (9-11) y hasta ahora no se ha objetivado que se produzca tolerancia; cada aplicación produce el mismo efecto que la primera vez (9-11).

SEGURIDAD DEL SEVOFLURANO TÓPICO

Efectos sistémicos

Efectos sistémicos para el paciente

La irrigación de sevoflurano tópico sobre heridas se ha mostrado muy segura para el paciente, pues en ninguna de las aplicaciones anteriormente citadas ha sido comunicado ningún efecto adverso sistémico (3-14). Esto puede ser debido a que la mayoría de estas aplicaciones se han realizado en dosis pequeñas (hasta 20 ml) y sobre heridas crónicas de etiología vascular, en las que la perfusión sanguínea está deteriorada, por lo que es factible suponer que la absorción a la circulación del sistema venoso se realiza lentamente y las presiones parciales sanguíneas de sevoflurano serán bajas. Pero, además, dado que se trata de una molécula volátil, lo esperable es que a

TABLA I
RESUMEN CRONOLÓGICO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON SEVOFLURANO TÓPICO COMUNICADOS EN LA LITERATURA

<i>Autor y año (referencia)</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Días acumulados de tratamiento</i>
Gerónimo Pardo, 2011 (3)	1	16
Martínez Monsalve, 2011 (4)	1	3
Martínez Monsalve, 2013 (5)	9	76
Rueda Martínez, 2014 (11)	1	4
Imbernón, 2016 (6)	1	21
Ferrara, 2016 (12)	1	15
Villarroel, 2016 (7)	89	89
Fernández Ginés, 2017 (8)	1	35
Fernández Ginés, 2017 (9)	11	72,0 ± 18,5
Amores Valenciano, 2017 (10)	1	≈ 365
Imbernón-Moya, 2017 (13)	3	45
Imbernón-Moya, 2017 (14)	30	360
TOTAL	149	≈ 1.850

su paso por los capilares alveolares una parte de la cantidad de sevoflurano circulante difunda al alveolo y sea exhalado con la espiración en lo que podría llamarse “primer paso pulmonar”, lo cual constituiría un mecanismo adicional de seguridad cuando es empleado por vía tópica (32); esta reflexión no ha sido estudiada adecuadamente, pero hay experiencias clínicas con el éter que la apoyan.

Efectivamente, solo se han comunicado efectos sistémicos con la aplicación no inhalatoria del éter cuando este fue aplicado o en dosis elevadas o en cavidades corporales, o ambos. El ejemplo más paradigmático es la eterización rectal, consistente en introducir por vía rectal unos 30 ml de éter para lograr hipnosis quirúrgica (33) o tratar los dolores de parto (34), por lo que la hipnosis no puede considerarse un efecto adverso, sino deseado; empleado de este modo era apreciable el olor a éter tanto en el aliento del paciente como en la habitación, lo que es prueba de la eliminación pulmonar (33). Referido a efectos no deseados, se ha descrito que la introducción de más de 90 ml de éter en el peritoneo como tratamiento antiséptico para tratar peritonitis causaba hipnosis durante horas en algunos pacientes, aunque todos se recuperaron sin secuelas (23). No se han comunicado efectos indeseados sistémicos en la aplicación intraperitoneal de menos de 90 ml (23), en la inyección intrarticular de pequeños volúmenes de éter para tratar artritis sépticas (23), en la irrigación con abundante cantidad de éter de heridas infectadas (23-25), ni cuando las heridas eran sometidas a un baño de éter de 30 minutos de duración (25).

Considerando que la potencia anestésica del éter es muy similar a la del sevoflurano, pues ambos presentan un valor de CAM aproximada de 2 (1,35), es factible suponer que es mínimo el riesgo de aparición de efectos sistémicos en el contexto concreto de la aplicación de sevoflurano sobre heridas complicadas en dosis inferiores a 50 ml.

Efectos locales

Efectos locales para el paciente

A diferencia de los efectos sistémicos, sí se han comunicado efectos locales no deseados con la aplicación de sevoflurano, concretamente sensación de prurito; este efecto es bastante frecuente, especialmente en la piel perilesional, pero suele ser bien tolerado y no motiva a los pacientes a rechazar el tratamiento (3,6-9,11). Como ha sido mencionado anteriormente, esta acción irritativa también ha sido descrita con las aplicaciones de éter (25,30,31).

Efectos locales para la herida

Es claro que el balance beneficio/riesgo sería desfavorable si al efecto analgésico se sumase un empeoramiento

de las condiciones de la herida debido a la aplicación del sevoflurano, por lo que interesa comentar sobre el potencial tóxico local del sevoflurano. Pero como este aspecto no ha sido estudiado formalmente, debemos volver a emplear pruebas indirectas.

En un estudio preclínico realizado en ratas se halló que la inyección intraperitoneal de isoflurano, un derivado halogenado del éter, y de halotano, un alcohol halogenado, produjeron fibrosis en todos los órganos retroperitoneales de las ratas estudiadas (36). Por el contrario, el sevoflurano no causó ninguna alteración en dichos órganos, ni siquiera aplicado a dosis letales (36). Esta diferencia de resultados quizá sea debida a la ausencia de cloro en la molécula de sevoflurano y su presencia en las de isoflurano y halotano, aunque este aspecto no ha sido estudiado.

Especulaciones aparte, lo cierto es que a nivel clínico los resultados clínicos obtenidos con la aplicación de éter y sevoflurano han sido muy favorables y, en general, las heridas, lejos de empeorar, evolucionaron a la curación, incluso estando sobreinfectadas (3-14, 23-25), por lo que hasta ahora el balance beneficio/riesgo está siendo favorable.

CUESTIONES DE FUTURO

Hay mucho por dilucidar. Este campo es tan novedoso que casi ninguno de sus aspectos ha sido estudiado formalmente. Hasta ahora toda la experiencia acumulada se basa en casos clínicos aislados y en pequeñas series de casos. Queda por estudiar aspectos tan importantes como si puede ser útil en todo tipo de heridas crónicas dolorosas (piodermas gangrenosos, úlceras de Martorell, etc.) o si tiene algún papel en la analgesia de la herida aguda, además de su potencial papel como antiséptico en heridas infectadas, el tipo de formulación más indicado (cremas, geles, microsferas [37]) para su eventual empleo fuera del ámbito hospitalario (8,9) en el tratamiento de heridas y otros procesos dolorosos crónicos, la frecuencia de aplicación, la dosis máxima, la manera de minimizar la contaminación ambiental; la posible utilidad de otros derivados halogenados del éter, la posibilidad de efectos deletéreos a largo plazo, etc. Y obviamente, es fundamental realizar ensayos clínicos controlados para establecer su papel como analgésico tópico comparado frente a otras alternativas tópicas, especialmente la crema EMLA (38).

CONCLUSIONES

A tenor de la literatura existente, las irrigaciones de sevoflurano sobre el lecho de heridas dolorosas producen un efecto analgésico rápido, intenso y duradero. La aplicación es fácil e indolora por sí misma, y el perfil de efectos secundarios muy favorable. Por todo ello, y mientras los

pertinentes ensayos clínicos se lleven a cabo, el empleo fuera de indicación de sevoflurano tópico puede ser una alternativa válida de rescate en situaciones de heridas dolorosas de difícil manejo.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Cortiñas Sáenz declara no tener ningún conflicto de intereses. El Dr. Gerónimo Pardo declara haber recibido honorarios como conferenciante de las empresas Abbott y Abvvie, y actúa como consultor externo para la empresa Vapogenix.

BIBLIOGRAFÍA

- Brioni JD, Varughese S, Ahmed R, Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth* 2017;31(5):764-78. DOI: 10.1007/s00540-017-2375-6.
- Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(4):300-6.
- 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.
- Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como analgésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y Cicatrización* 2011;2(6):46-9.
- Martínez-Monsalve A, Gerónimo-Pardo A. Efecto analgésico de sevoflurano aplicado tópicamente sobre úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. *Heridas y Cicatrización* 2013;1:16-9.
- Imbernón A, Blázquez C, Puebla A, Churruca M, Lobato A, Martínez M, Aguilar A, Gallego MA. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2016;13(5):1060-2. DOI: 10.1111/iwj.12474.
- Villaruel A. Efecto del sevoflurano tópico para analgesia en lesiones ulcerativas dolorosas de pacientes diabéticos (trabajo de postgrado). Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Venezuela; 2016.
- Fernández Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales Molina JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica en las úlceras cutáneas. *MEDIPAL* 2017;24:104-8. DOI: 10.1016/j.medipa.2015.03.003.
- Fernández-Ginés FD, 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. DOI: 10.2146/ajhp151008.
- Amores Valenciano P, Navarro Carrillo A, Romero Cebrián MA, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate de dolor refractario en úlceras venosas crónicas. *Emergencias* 2017; en prensa.
- Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Topical sevoflurane for chronic venous ulcers infected by multi-drug-resistant organism. *Int Wound J* 2017;14(6):1323-6. DOI: 10.1111/iwj.12806.
- Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a postoperative surgical site superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and sensitive *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15(6):843-6. DOI: 10.1089/sur.2013.079.
- 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. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.02.079.
- Imbernon-Moya A, Ortiz-de-Frutos FJ, Sanjuan-Álvarez M, Portero-Sánchez 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. DOI: 10.1111/iwj.12794.
- García Fernández J, Parodi E, García P, Matute E, Gómez de Segura IA, Cediel R, Gilsanz F. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration in vivo: a study in dogs. *Br J Anaesth* 2005;95(4):530-4.
- Koblin DD. Mechanism of action. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, 5th ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 48-73.
- Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993;70(6):684-6.
- Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Roth D, Fischer M, Bjerring P, et al. Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth* 1995;75(1):55-60.
- Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Karabinis G, Derveniotis C. Skin application of isoflurane attenuates the responses to a mechanical and an electrical stimulation. *Can J Anesth* 1998;45(12):1151-5.
- Fassoulaki A, Skouteri I, Siafaka I, Sarantopoulos C. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anesth* 2005;52(9):951-7.
- Chu CC, Wu SZ, Shieh JP, Kao CH, Ho ST, et al. Subcutaneous injection of inhaled anesthetics produces cutaneous analgesia. *Can J Anesth* 2008;55(5):290-4. DOI: 10.1007/BF03017206.
- Fernández Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A. Topical sevoflurane for skin ulcers: a new option in palliative care. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2016.
- Waterhouse HF. The employment of ether in surgical therapeutics, with special reference to its use in septic peritonitis, pyogenic arthritis, and gunshot wounds. *Br Med J* 1915;1(2823):233-7.
- Livingstone J. Ether as a disinfectant. *Br Med J* 1915;1(2826):398.
- Distaso A, Bowen TR. Auto-disinfection of wounds by the use of ether solution. *Br Med J* 1917;1(2930):259-61.
- Topley WWC. The action of ether on certain micro-organisms. *Br Med J* 1915;1(2823):237-8.
- Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(3):319-27.
- Bàtai I, Kerény M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(7):425-40.

29. Martínez-Serrano M, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Crespo-Sánchez MD. Bactericidal effect of sevoflurane and isoflurane against multidrug resistant bacteria. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(2):84-9.
30. Farrell RG, Nesland RS. Topical ethyl ether therapy of herpes simplex lesions. *JACEP* 1977;6(8):372-3.
31. Corey L, Reeves WC, Chiang WT, Vontver LA, Remington M, Winter C, et al. Ineffectiveness of topical ether for the treatment of genital herpes simplex virus infection. *N Eng J Med* 1978;299(5):237-9.
32. Gerónimo Pardo M, Martínez Serrano M, Martínez Monsalve A, Rueda Martínez JL. Usos alternativos del sevoflurano: efecto analgésico tópico. *Rev electron AnestesiaR* 2012;4(4):181.
33. Sutton WS. Anaesthesia by colonic absorption of ether. *Ann Surg* 1910;51(4):457-79.
34. Stevens WJ. Rectal ether analgesia in childbirth. *Can Med Assoc J* 1932;26(2):178-81.
35. Saidman LJ, Eger II EI, Munson ES, Babad AB, Muallem M. Minimum alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, ether and cyclopropane in man: correlation with theories of anesthesia. *Anesthesiology* 1967;28(6):994-1002.
36. Levine S, Saltzman A. Fluorinated anesthetics differ in toxic effects on peritoneum and subjacent tissues. *J Appl Toxicol* 1998;18(1):79-80.
37. Fernández-Ginés FD, Martínez Escobar S, Rodríguez Cuadros TB. A new controlled release system for pain & healing of cutaneous ulcers. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2017.
38. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD001177. DOI: 10.1002/14651858.CD001177.pub2.