

Universidad de Salamanca



Máster en el Tratamiento del Dolor en la Práctica Clínica

Autor: Dr. Luis Mauricio Salas González, MD

Tutor: Dr. Clemente Muriel Villoria, MD

2020

Universidad de Salamanca

Cátedra del Dolor

Máster en el Tratamiento del Dolor en la Práctica Clínica

Trabajo Final de Máster

Rol de la Anestesia Regional en el Dolor Crónico tras Cirugía Mamaria Oncológica

Autor: Dr. Luis Mauricio Salas González, MD

Tutor: Dr. Clemente Muriel Villoria, MD

2020

Agradecimientos

A Jorge Luis, un gran apoyo

Índice

Resumen.....	i
Introducción.....	ii
Objetivos y Pregunta de investigación.....	v
Pregunta de investigación.....	v
Objetivo General.....	v
Objetivos específicos.....	v
Metodología.....	vi
Desarrollo.....	1
Factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico en pacientes con patología mamaria oncológica.....	1
Generalidades.....	1
Tipos de dolor en las pacientes tras una cirugía oncológica de mama.....	1
Factores de riesgo.....	2
Factores de riesgo para el desarrollo de linfedema.....	4
Factores de riesgo para el desarrollo de dolor neuropático.....	5
Manejo farmacológico del dolor tras cirugía mamaria oncológica.....	6
Generalidades.....	6
Dolor agudo posoperatorio.....	7
Analgésicos opioides.....	8
Analgésicos no opioides.....	10
Limitaciones de la terapia farmacológica.....	12
Patología mamaria oncológica y anestesia regional.....	13
Generalidades.....	13
Anatomía funcional.....	13
Bloqueos analgésicos: bases anatómicas y evidencia sobre dolor crónico.....	14
Anestesia regional y recurrencia del cáncer.....	18
Complicaciones relacionadas con las técnicas locorreregionales en el cáncer de mama.....	19
Discusión.....	20
Conclusiones.....	24
Referencias bibliográficas.....	25

Resumen

Título: “Rol de la Anestesia Regional en el Dolor Crónico tras Cirugía Mamaria Oncológica”

Autor: Dr. Luis Mauricio Salas González, MD, residente de Anestesiología por la Universidad de Costa Rica

Objetivo: Determinar la relación entre el uso de técnicas de anestesia regional con el desarrollo de dolor crónico y síndrome de dolor posmastectomía en pacientes sometidas a cirugía mamaria oncológica

Diseño: Revisión bibliográfica

Métodos: Análisis de literatura médica publicada entre 2010 y 2020 (ensayos clínicos, metaanálisis, estudios aleatorios controlados y revisiones). La metodología de investigación de cada publicación, y sus conclusiones correspondientes, están descritas en cada sección, según la información que aportan.

Resultados: se obtuvieron 76 publicaciones de interés, relacionadas con el objetivo de investigación. A saber, esta revisión incluye el análisis de 25 estudios intervencionistas, 24 revisiones sistemáticas, 11 metaanálisis, 8 estudios observacionales, 5 informes de entes oficiales, y 3 guías internacionales de manejo.

Conclusión: El uso del bloqueo paravertebral se asocia con menor consumo de opioides y adecuado control del dolor posoperatorio. No hay evidencia para afirmar que disminuye la prevalencia de dolor crónico. El uso perioperatoria del bloqueo Pecs II ha demostrado disminuir la prevalencia de dolor posoperatorio persistente y dolor crónico en pacientes adultas sometidas a cirugía mamaria oncológica. Todas las técnicas se asocian con ahorro de opioides.

Palabras clave: Cáncer de mama, cirugía de mama, dolor crónico, síndrome posmastectomía, anestesia regional.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad maligna con distribución global que afecta principalmente a las mujeres. En 2018, a nivel mundial, se registraron 2.088.849 nuevos casos de cáncer de mama. Anualmente en los Estados Unidos, se documentan al menos 230.000 nuevos casos de cáncer de mama cada año (BreastCancer). En España, el cáncer de mama ha crecido en los últimos 12 años. En 2012 se registraron 30.900 casos nuevos y en 2019 se registraron 33.315, un aumento de 7,8% en 7 años. Se espera que para el año 2020 la cifra aumente a 33.351 casos, lo que indica un aumento en la incidencia de cáncer de mama de aproximadamente 1% por año (AECC). En Costa Rica, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la población femenina y su prevalencia ha crecido en los últimos años. En 2009, se registraron 957 casos, lo que representaba el 18% del total de tumores en las mujeres, y en 2014 los casos nuevos aumentaron a 1.320, lo que representa el 21% del total de tumores malignos en mujeres (MinSalud).

La mortalidad por cáncer de mama es un problema significativo. Se estima que cada año fallecen entre 30 y 35 mujeres por cada 100.000 diagnosticadas, afectando significativamente a las pacientes mayores de 50 años (BreastCancer, DeSantis). En España, a diferencia de reportes generados en otros países, la mortalidad por cáncer de mama ha aumentado en los últimos ocho años. La mortalidad pasó de 26 mujeres por cada 100.000 diagnosticadas en 2012, a 28 por cada 100.000 diagnosticadas en 2019 (AECC). En Costa Rica, el cáncer de mama es el cáncer más letal en la población femenina. En 2009, se registraron 285 fallecimientos por cáncer de mama, el 14% del total de fallecimientos. En 2015, se registraron 317 muertes por cáncer de mama, el 15% del total. (MinSalud)

La sobrevida global por cáncer de mama ha mejorado en las dos últimas décadas, a pesar del aumento en la mortalidad en regiones específicas. Entre 1990 y 2007, la mortalidad descendió aproximadamente un 2% por año, pasando de un 35% en la década de los 70 a un aproximado de 20% a finales de la década de los 2000. Por su parte, en este mismo período, la tasa de supervivencia a 10 años ha aumentado del 65% al 83%. Se considera que los esfuerzos dirigidos a una detección temprana y las mejorías en el tratamiento explican este aumento en la sobrevida (DeSantis). Consecuentemente, esto genera un aumento en el número de pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. En 2016 en los Estados Unidos, este

número superó los 2,8 millones de mujeres (BreastCancer), con una media de supervivencia luego del diagnóstico de 8,4 años (Hill).

El dolor crónico es la secuela más frecuente tras el tratamiento del cáncer de mama. Una cohorte retrospectiva analizó la incidencia de complicaciones secundarias al cáncer de mama en un grupo de 410 pacientes tras 7 años del diagnóstico. De ellas, el 84% presentaron dolor crónico moderado, el 97% reportaron crisis de dolor hasta 3 veces por semana, y el 63% reportaron parestesias o alodinia (Hamood). Por su parte, una revisión sistemática de pacientes sometidas a cirugía, con y sin radioterapia, documentó una prevalencia general de dolor crónico en el 30% de las pacientes tratadas con cirugía únicamente y de 22% en las pacientes tratadas con cirugía y radioterapia (Wang18). Otras secuelas frecuentes en esta población son el síndrome de mama fantasma, alteración en la movilidad del hombro, y el síndrome de atrapamiento axilar (Divella20)

El dolor crónico muestra diferentes variantes en esta población. El *síndrome de dolor posmastectomía* es un dolor crónico de tipo neuropático que aparece en el sitio de la herida (o cerca de ella), incluso meses después del procedimiento y puede persistir por años. Presenta una prevalencia hasta del 70% de las pacientes con dolor crónico. La mastectomía es el principal factor predisponente de este síndrome; sin embargo, este puede aparecer también luego de otras intervenciones (Kojima, Larsson). El *dolor posoperatorio persistente* se define como el dolor secundario a cirugía mamaria que persiste por más de una semana y menos de 2 o 3 meses. Este dolor puede presentar una prevalencia de hasta 60% de las pacientes, y -al igual que los otros síndromes dolorosos- afecta significativamente la calidad de vida las pacientes. En ocasiones, el dolor persistente puede prolongarse por más de tres meses, con lo que se traslapa con los criterios de dolor crónico (Wang16).

El tratamiento inadecuado o subóptimo del dolor crónico y del síndrome de dolor posmastectomía suele ser deletéreo. Entre las pacientes con mal manejo del dolor, se registra un deterioro significativo de la calidad de vida. Por ejemplo, más del 50% de las pacientes con dolor crónico se ven forzadas a reducir su jornada laboral o pierden su trabajo (Hamood, Spivey). Estas pacientes también sufren una reducción en la actividad física, menor calidad de vida emocional, alteraciones del sueño, mayor ausentismo laboral, mayor frecuencia de jubilación temprana por invalidez, aislamiento social y aumento en los costes en los sistemas de salud (Dueñas).

La linfedema es una complicación del tratamiento del cáncer de mama que favorece la prevalencia de dolor crónico en esta población. Las pacientes que desarrollan linfedema luego de una cirugía mamaria oncológica son, en su mayoría, aquellas que han recibido una disección de ganglios axilares y/o radioterapia adyuvante. Estas pacientes presentan un riesgo de desarrollar linfedema de alrededor del 20%, y hasta 40% cuando se combina con radioterapia. De las pacientes que desarrollan linfedema, entre el 30 y 40% presentan dolor crónico (DiSipio13).

Debido a que el número de pacientes sobrevivientes de cáncer de mama aumenta anualmente, y que el dolor crónico en estas pacientes también es más frecuente, se han redoblado los esfuerzos por evitar o minimizar la incidencia y prevalencia del dolor crónico en esta población. Dentro de las alternativas destaca la anestesia regional. Un metaanálisis que incluyó 18 estudios sobre cirugía mamaria oncológica demostró que el uso de técnicas regionales puede ser superior a los métodos convencionales en manejo del dolor agudo posoperatorio (Levene), presenta un menor consumo de opioides, menores niveles de inflamación, mejor respuesta inmune y menor severidad de complicaciones (Odom, PerezGlez, Chang).

En esta revisión se analizan los factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico en las pacientes con patología mamaria oncológica, las diferentes alternativas farmacológicas para el manejo del dolor en esta población, y la evidencia sobre la efectividad de las técnicas locorreregionales en cuanto al manejo del dolor agudo posoperatorio, el dolor postoperatorio persistente y el dolor crónico en esta población. Además, se analiza la evidencia sobre otras variables de interés como mortalidad, supervivencia, consumo de opioides, y tasa de recurrencia del cáncer.

El objetivo principal de esta revisión es determinar -a partir del análisis de la literatura publicada- si existe suficiente evidencia para afirmar que hay una relación inversa entre el uso de técnicas de anestesia regional y la prevalencia del dolor postoperatorio persistente y dolor crónico en pacientes sometidas a cirugía mamaria oncológica.

Objetivos y Pregunta de investigación

Pregunta de investigación

En pacientes adultas con patología mamaria oncológica sometidas a cirugía, ¿es efectivo el uso de técnicas de anestesia locorregional para prevenir o disminuir la prevalencia del dolor postoperatorio persistente y dolor crónico?

Objetivo General

Analizar la relación entre la aplicación perioperatoria de técnicas de anestesia locorregional con el desarrollo del dolor postoperatorio persistente y dolor crónico en pacientes adultas sometidas a cirugía mamaria oncológica

Objetivos específicos

- Identificar los factores relacionados con el desarrollo del dolor postoperatorio persistente y dolor crónico tras la cirugía de mama en población adulta con patología oncológica
- Analizar las diferentes opciones farmacológicas en el tratamiento del dolor postoperatorio persistente y dolor crónico en la población adulta con patología oncológica
- Examinar los fundamentos y la efectividad de las técnicas locorregionales aplicables en población adulta con patología mamaria oncológica

Metodología

Tras la aprobación del tema por parte del Comité Director de Trabajo Final de Máster, se procedió a la búsqueda material bibliográfico en los motores de búsqueda de Pubmed y Medscape con las palabras clave “cáncer de mama”, “dolor crónico”, “síndrome posmastectomía”, y “anestesia regional”. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, estudios aleatorios controlados y revisiones de menos de 10 años de publicación.

Se incluyeron las publicaciones que fueran compatibles con las palabras claves y los grupos poblacionales. Se excluyeron los artículos sobre cáncer diferente del cáncer de mama, los artículos sobre población pediátrica, y aquellas publicaciones con objetivos fuera de los objetivos del trabajo final.

Los criterios de búsqueda permitieron la inclusión de 76 publicaciones. A saber, esta revisión incluye el análisis de 25 estudios intervencionistas, 24 revisiones sistemáticas, 11 metaanálisis, 8 estudios observacionales, 5 informes de entes oficiales, y 3 guías internacionales de manejo.

Desarrollo

Factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico en pacientes con patología mamaria oncológica

Generalidades

Las pacientes sometidas a cirugía mamaria oncológica están expuestas a una serie importante de secuelas propias del tratamiento de su enfermedad. Entre ellas, la más frecuente -y quizás la más incapacitante- es el dolor crónico, el cual puede tener varias manifestaciones (Dueñas). Un estudio observacional incluyó 218 pacientes sobrevivientes de cáncer de mama y analizó la prevalencia de dolor crónico y otros síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer de mama tras 6 meses de la cirugía. El estudio demostró que el 48% de las pacientes presentan dolor crónico (dos tercios de ellas presentaron dolor crónico moderado y un tercio dolor crónico severo), el 65% reportó dolor de tipo neuropático, el 12% reportó sensaciones de mama fantasma, el 16% alteración en la función del hombro, y el 2% presentó síndrome de atrapamiento axilar (Divella20).

A pesar de la alta incidencia de dolor crónico y complicaciones relacionadas, son pocos los estudios que abordan los factores de riesgo para el desarrollo de esta condición tras la cirugía. Conocer estos factores supone una gran importancia, ya que aumenta la comprensión sobre la enfermedad, y provee una objetiva base para identificar a las pacientes en mayor riesgo y diseñar intervenciones pertinentes (Poleshuck06).

Tipos de dolor en las pacientes tras una cirugía oncológica de mama

Dados los diferentes métodos terapéuticos en el tratamiento de la patología oncológica de mama, el grado de lesión que se puede generar es variable, así como los tejidos potencialmente afectados. Así mismo, el asidero biológico y neurológico que presenta cada paciente antes del tratamiento también supone una variabilidad importante en el tipo predominante de dolor que presenta. Un conocimiento del dolor predominante en estas pacientes supone una optimización de su tratamiento y mejoría de los resultados (Poleshuck06, Leysen18).

Un estudio prospectivo evaluó la prevalencia del tipo de dolor predominante en 91 pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Los autores encontraron la siguiente distribución (Leysen18):

- Dolor neuropático: 25% como único dolor. En combinación con otros tipos de dolor, presenta una prevalencia de 60%.
- Dolor mixto: 40%
- Dolor nociceptivo/somático: 20%
- Dolor por sensitización central: 15%

Aunque este artículo presenta una clasificación somera de los diferentes tipos de dolor que potencialmente puede padecer una paciente sobreviviente de cáncer de mama, arroja una idea general de la frecuencia de los tipos de dolor (Hirose19).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de dolor posoperatorio persistente y dolor crónico en pacientes sometidas a cirugía mamaria oncológica dependen de la condición de la paciente, de la técnica quirúrgica, del uso de terapia adyuvante, del manejo del dolor posoperatorio, y de las complicaciones posoperatorias (Poleshuck06).

Un estudio observacional encuestó a 832 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama que recibieron una cirugía y terapia adyuvante. El período de supervivencia en el que se realizó la encuesta varió entre 2 y 6 años. Entre las pacientes encuestadas, el 46% reportó dolor crónico (de las cuales, la mitad reportó dolor moderado o severo), y el 33% reportó síntomas de dolor neuropático compatible con síndrome de dolor posmastectomía. Al analizar los factores asociados con el riesgo de desarrollar dolor crónico tras la cirugía, los autores encontraron una asociación significativa con las siguientes condiciones: edad joven (menores de 55 años), antecedente de linfedema, la disección de ganglios axilares, la aplicación de radioterapia y quimioterapia, y la existencia previa de trastornos anímicos, tanto depresivos como ansiosos (Schou14).

Un metaanálisis de 30 estudios publicados entre 1997 y 2015 analizó los factores de riesgo para el desarrollo de dolor posoperatorio persistente en pacientes operadas de cirugía mamaria oncológica. El estudio abarcó un total de 19.813 pacientes. Aunque -en conjunto- los estudios proponen un total de 77 variables posiblemente asociadas con el desarrollo de

dolor posoperatorio persistente, los autores identificaron las condiciones comunes a lo largo de los estudios (Wang16):

- La disección ganglionar axilar: el riesgo de desarrollar dolor persistente en las pacientes que tuvieron linfadenectomía axilar es hasta 5 veces mayor en comparación con las que no tuvieron linfadenectomía. Este es el factor que mayor evidencia de riesgo presenta e incluyó 13 estudios con 7.699 pacientes tras 12 meses de la cirugía.
- La edad joven: a partir de los 20 años y hasta los 80, el *odds ratio* de dolor posoperatorio persistente disminuye 1,36 veces, por cada década vivida. Esta porción del metaanálisis incluyó más de 11.000 pacientes tras 12 meses de la cirugía.
- El uso asociado de radioterapia: el antecedente de uso, concomitante o posterior, de radioterapia con la cirugía aumenta el riesgo de desarrollar dolor persistente en un 7%, con respecto a las pacientes que no la recibieron. Esta sección incluyó 16 estudios y 9.468 pacientes tras 24 meses de la cirugía.
- La intensidad del dolor agudo posoperatorio: la mayoría de los estudios midieron el dolor con la escala visual análoga. El riesgo de que el dolor agudo posoperatorio se convierta en dolor posoperatorio persistente aumenta entre 1% y 6% por cada unidad que aumente el dolor agudo posoperatorio en la escala visual análoga. Esta sección incluyó 5 estudios y 1.387 pacientes tras 18 meses de la cirugía.

Otro hallazgo con evidencia de menor calidad es la presencia de dolor crónico preoperatorio. No hubo asociación significativa con el índice de masa corporal, el tipo de cirugía mamaria, el uso de quimioterapia ni el uso de terapia endocrina (Wang16).

Un metaanálisis subsiguiente de 17 estudios analizó los factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico en las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, publicados necesariamente en dos o más estudios. Similar a otros autores, los autores demostraron que la disección de ganglios axilares, el uso de radioterapia y quimioterapia, y el desarrollo de linfedema son predictores significativos de dolor posoperatorio, siendo el antecedente de linfedema el de mayor peso estadístico. Los autores encontraron también un aumento significativo del riesgo en las siguientes condiciones (Leysen17):

- Índice de masa corporal aumentado: el riesgo de desarrollar dolor posoperatorio es 1,33 veces mayor en pacientes portadoras de un índice de masa corporal mayor de 30.

- Fumado: las pacientes fumadoras presentan menor probabilidad de desarrollar dolor crónico

Desde entonces, se han propuesto dos nuevos predictores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico. El antecedente de complicaciones en el período posoperatorio inmediato (tales como los hematomas, los seromas, infección de la herida quirúrgica, y la dehiscencia de la herida) se asocia con el desarrollo de dolor posoperatorio persistente. El 29% de las pacientes con dolor persistente tuvieron una complicación posoperatoria. Además, encontraron una relación significativa entre el peso del tejido resecado (más de 400 g) y la incidencia de síndrome de mama fantasma (Divella20).

Factores de riesgo para el desarrollo de linfedema

El desarrollo de linfedema está descrito como el factor más importante en el desarrollo de dolor persistente posoperatorio. Dado que se trata del factor de mayor riesgo, es necesario conocer los factores que se relacionan con su aparición.

Un estudio prospectivo analizó los factores de riesgo para el desarrollo de linfedema asociado a cáncer de mama y dio seguimiento a 387 mujeres a lo largo de 2 años, tras haberse sometido a una cirugía mamaria oncológica. Los autores demostraron que la incidencia de linfedema de aproximadamente el 30% de las pacientes operadas, y este riesgo aumenta con el tiempo. Los autores encontraron asociación estadísticamente significativa con las siguientes condiciones (Zou18):

- Disección ganglionar axilar: las pacientes que tuvieron disección de ganglios axilares presentaron un riesgo 5,2 veces mayor de desarrollar linfedema.
- Uso de radioterapia: el uso adyuvante de radioterapia se asocia con un aumento del riesgo de 3,9 veces de desarrollar linfedema.
- Mastectomía radical modificada: en comparación con las cirugías conservadoras y con la tumorectomía, la mastectomía radical modificada genera un aumento del riesgo 2,1 veces mayor para desarrollar linfedema
- Número de ganglios positivos: la presencia de uno o más ganglios positivos se asocia con 1,1 veces más riesgo de desarrollar linfedema.
- Índice de masa corporal: el índice de masa corporal mayor de 24 se asocia con 1,1 veces más riesgo de linfedema.

Como se aprecia, los factores de riesgo para el desarrollo de linfedema son casi los mismos que para el desarrollo de dolor crónico. Es decir, las alteraciones anatómicas y funcionales que ocurren en la fosa axilar son determinantes en el resultado que tendrán estas pacientes a largo plazo. A diferencia de los factores mencionados para el desarrollo de dolor persistente, el desarrollo de linfedema está claramente asociado con el tipo de cirugía. Es decir, la técnica quirúrgica que aumente el riesgo de desarrollar linfedema aumenta indirectamente el riesgo de desarrollar dolor crónico. Además, es razonable deducir que aquellas que ameritaron una mastectomía radical modificada presentaban un estadio de la enfermedad más avanzado y, por ende, mayor probabilidad de tener ganglios positivos y de requerir una disección ganglionar axilar, lo cual -finalmente- implica mayor severidad de la enfermedad, mayor probabilidad de linfedema y de dolor persistente.

Factores de riesgo para el desarrollo de dolor neuropático

El dolor neuropático tras la cirugía de mama tiene una prevalencia aproximada del 30%. La presencia de dolor neuropático supone un aumento en la morbilidad de las pacientes operadas de patología maligna de mama (Pereira17). Este tipo de dolor suele ser subdiagnosticado por parte del personal médico (Kojima) y puede persistir por meses, e incluso años (Wang18).

Un estudio prospectivo con 17 pacientes encontró que el desarrollo de dolor neuropático se asocia con la edad menor de 50 años, con el tratamiento subóptimo o inadecuado del dolor agudo posoperatorio, y con el grado de lesión tisular propio de la cirugía (Bokhari12). Si bien se trata de una muestra pequeña, sus hallazgos fueron confirmados años después.

Un estudio prospectivo analizó los factores de riesgo para el desarrollo de dolor neuropático e incluyó 506 pacientes, a quienes se les dio seguimiento por un año. Los autores encontraron una prevalencia general de dolor neuropático de 31% y, de ellos, el 62% de ellos permanecieron sintomáticos por más de 6 meses. Los autores además encontraron asociación estadística con las siguientes condiciones (Pereira17):

- Disección ganglionar axilar: la combinación de mastectomía con disección ganglionar axilar genera un aumento del riesgo en 3,3 veces de desarrollar dolor neuropático.

- Estadio tumoral: los estadios tumorales III y IV se asocian con mayor avance la enfermedad y, por lo tanto, con necesidad de terapias más agresivas.
- Daño nervioso: el daño del nervio intercostobraquial se relaciona con un riesgo 2,2 veces mayor de desarrollar dolor neuropático. La lesión de los nervios pectorales explica la sintomatología en una porción significativa de las pacientes con dolor neuropático crónico, tras la mejoría de los síntomas luego del bloqueo de estas fibras.
- Trastorno ansioso: las pacientes con trastorno ansioso presentan 1,5 veces más riesgo de dolor neuropático.

Como se aprecia, los factores que predisponen a un mayor riesgo de desarrollar dolor neuropático posoperatorio y dolor neuropático crónico son similares a los factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico, de dolor persistente y de linfedema.

Manejo farmacológico del dolor tras cirugía mamaria oncológica

Generalidades

El manejo del dolor en los pacientes sobrevivientes de cáncer debe estar basado en el estudio individual de la causa, la etiología, la fisiopatología, y la evolución de la enfermedad. El dolor más frecuente secundario el cáncer de mama es el dolor neuropático. En este sentido, es frecuente la prescripción de anticonvulsivantes y antidepresivos; sin embargo, existen pocas publicaciones para apoyar el uso de otros medicamentos adyuvantes en el dolor neuropático en el contexto oncológico. A diferencia del dolor neuropático en las pacientes no oncológicas, el dolor neuropático en el contexto de la enfermedad oncológica presenta importantes componentes inflamatorios que predisponen y agravan la percepción del dolor (Leysen18, Kurita15).

El éxito de la terapia analgésica en las pacientes operadas con cáncer de mama depende en parte de factores ajenos a la terapia misma. Los pacientes, los familiares y los cuidadores deben ser educados sobre el dolor y se les debe incentivar a tomar parte activa de su dolor. Además, el tratamiento debe ser tomado en un esquema fijo, procurando que el medicamento tenga concentraciones plasmáticas efectivas previo al inicio del dolor. Los medicamentos que se indiquen con el objetivo de prevenir el dolor crónico deben prescribirse en un esquema pautado y no en caso necesario. También, la vía oral debe preferirse a las demás rutas (Fallon18).

El clínico, por su parte, debe poseer una visión integral del manejo del dolor y comprender que la terapia farmacológica es parte de un esquema de tratamiento, en conjunto con las terapias intervencionistas y la rehabilitación y terapia psicológica (Fallon18).

En general, el dolor oncológico en pacientes con cáncer de mama suele ser un problema tratado de manera subóptima. Un estudio retrospectivo encontró que el 53% de las pacientes tratadas con régimen tradicional de analgesia reportaron analgesia inadecuada. Estos pacientes suelen tener más dolor, mayor interferencia en sus actividades cotidianas y menor funcionalidad (Wu13).

Dolor agudo posoperatorio

El tratamiento inadecuado del dolor agudo posoperatorio está estrechamente relacionado con peores resultados posoperatorios y con una elevada prevalencia de dolor posoperatorio persistente y dolor crónico. Por otra parte, un adecuado manejo del dolor agudo posoperatorio puede ser un factor protector contra el dolor posoperatorio persistente y el dolor crónico (Bokhari12). La hipótesis es que el adecuado manejo del dolor agudo posoperatorio disminuye la incidencia de dolor crónico; sin embargo, los resultados son contradictorios al respecto.

Actualmente no existe un único método efectivo para el manejo del dolor agudo en el período posoperatorio. Un estudio incluyó 191 pacientes sometidas a mastectomía o tumorectomía. Estas pacientes recibieron dos horas antes de la cirugía un “combo completo”, que incluía paracetamol 1g, dexametasona 8 mg, dextrometorfano 30 mg, celecoxib 400 mg y gabapentina 1200 mg. En comparación con registros previos de pacientes que no recibieron este tratamiento prequirúrgico, las pacientes tratadas presentaron menor consumo de opioides, menor incidencia de náuseas y vómitos, y el 70% de las pacientes reportaron dolor leve o ausente. La incidencia reportada es significativamente menor que la reportada con la terapia tradicional (Gartner10).

Esto dio pie al desarrollo de los protocolos ERAS (*recuperación mejorada tras la cirugía*), los cuales han demostrado que los abordajes integrales reducen el consumo de opioides, la estancia hospitalaria, y el riesgo de náuseas y vómitos. Pocos estudios han analizado el impacto de la analgesia preoperatoria multimodal y los protocolos ERAS en cirugía mamaria oncológica (Shen20).

Un estudio incluyó en el protocolo ERAS a 96 pacientes en el posoperatorio inmediato de una mastectomía radical unilateral con preservación de piel y reconstrucción inmediata. Los resultados fueron comparados con una cohorte previa de 276 pacientes que recibieron un manejo convencional. El protocolo ERAS empleado incluyó la administración preoperatoria de acetaminofén, gabapentina y escopolamina. Además, las pacientes recibieron un bloqueo regional (PECS I, PECS II o paravertebral), dexametasona y ondasetrón. Los pacientes en el grupo ERAS presentaron un menor consumo de opioides, menor incidencia de náuseas y vómitos y reportaron menor dolor en el período posoperatorio. No hubo diferencias en la estancia hospitalaria (Chiu18).

Un estudio retrospectivo incluyó 560 pacientes candidatas a cirugía mamaria, divididas en 4 grupos: los que no recibieron analgesia preoperatoria, los que recibieron acetaminofén 1 g., vía intravenosa, los que recibieron acetaminofén oral 975 mg y gabapentina 900 mg, y los que recibieron acetaminofén oral 650 mg, gabapentina 900 mg y celecoxib 400 mg. El estudio demostró que el uso de cualquier medida disminuye el consumo de opioides posoperatorios, pero la combinación más efectiva es la del grupo 4. Así mismo, todas las terapias se asocian a menor escalas de dolor, pero la combinación más efectiva es la del grupo 4 (Barker18).

Analgésicos opioides

Los opioides son parte fundamental del tratamiento del dolor en pacientes con cáncer porque son en general seguros, fáciles de titular, confiables y efectivos para todos los tipos de dolor. El manejo del dolor en las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama usualmente responde de manera adecuada a la escala del dolor propuesta por la Organización Mundial de la Salud. Los opioides en el manejo del dolor oncológico están indicados en los pacientes que no responden a terapias analgésicas conservadoras, y, en este sentido, los opioides constituyen la terapia de primera línea en el manejo del dolor moderado o severo en el dolor oncológico. Se estima que el consumo de opioides en sobrevivientes de cáncer de mama ronda el 12%, de los cuales la mayoría son opioides “fuertes”. (Paice16, Kurita15).

Si bien los opioides son analgésicos efectivos, poseen una serie de efectos adversos (p. ej. Sedación, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, entre otros) y un alto potencial de abuso (p. ej. Rápido desarrollo de tolerancia o dependencia) que representan un problema de salud

pública. Además, su uso se ha relacionado con disfunción *in vitro* del sistema inmune, lo cual es un problema potencialmente importante en la población oncológica (Paice16, Kurita15). Sin embargo, existe poca evidencia *in vivo* de la disfunción del sistema inmune. Un estudio prospectivo con 34.188 pacientes no encontró asociación entre las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama y la tasa de recurrencia local o metastásica de la enfermedad, independientemente del tipo de opioide, de la potencia del medicamento o de la dosis acumulada (Cronin15). Estos resultados se han conformado en estudios posteriores con análisis de biopsias (Levins18).

El uso prolongado de opioides puede ser beneficioso en el dolor neuropático; sin embargo, en esta población los efectos adversos suelen ser significativos (Kurita15).

La morfina se considera la droga prototipo de los opioides para dolor severo. La preferencia de la morfina sobre los otros opioides no está basada en evidencia de peso, por lo que no debe ser considerado superior a otros opioides y no debe ser considerada como la droga de elección, sino debe ser considerada como una opción dentro de varias (Portenoy19).

La oxycodona, la hidrocodona, la hidromorfona y la oximorfona son opioides vida media corta, no menos efectivos que la morfina en el manejo del dolor (Portenoy19).

El fentanilo es una opción más flexible, en términos de dosificación, que la morfina. Comparado con la morfina, el fentanilo ha demostrado menor incidencia de constipación y mejor perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal, ya que no tiene metabolitos activos (Portenoy19).

La metadona es igualmente efectiva en el manejo del dolor que la morfina, con un perfil farmacológico singular, pues es más potente, de acción prolongada y en distribuido en diferentes presentaciones (Portenoy19).

El tramadol y el tapentadol son medicamentos analgésicos de mecanismo doble: son opioides que además inhiben la recaptura de serotonina y norepinefrina. A pesar de su doble mecanismo, hay evidencia de baja calidad para asegurar que estos medicamentos son lo suficientemente efectivos en el manejo del dolor oncológico, comparados con placebo u otras intervenciones activas (Wiffen15, Wiffen17).

A pesar de que no es el opioide más potente, la prescripción de tramadol es una práctica frecuente en la práctica clínica que parece ser beneficiosa, más allá de su efecto analgésico. Un estudio retrospectivo incluyó 2.588 casos de pacientes operadas por patología mamaria

oncológica. De ellas, el 36% recibió tramadol. En estas pacientes, los autores encontraron una disminución del riesgo de recurrencia local o metastásica de la enfermedad oncológica y una menor tasa mortalidad. Contrario a los que muestran otros estudios, evidencia reciente sobre el tramadol indica que posee efectos antitumorales que se asocian con los beneficios encontrados (Kim19).

Existe muy poca evidencia publicada sobre el uso de tapentadol en cirugía mamaria. Un reporte de caso, encontró que el uso conjunto de oxicodona con tapentadol puede ser efectivo en el manejo del dolor óseo metastásico en pacientes con cáncer de mama (Matsuura). Similar al caso del tramadol, evidencia reciente sugiere que el tapentadol puede tener un efecto antitumoral. Los alcances de este efecto deben ser objeto de estudios futuros (Biamonte).

La buprenorfina es una alternativa en el manejo del dolor en pacientes con exposición no crónica a opioides. Debido a su farmacología compleja y la evidencia limitada, su uso como terapia en pacientes oncológicos no está clara (Potoney19).

Analgésicos no opioides

El impacto de los protocolos ERAS y la analgesia multimodal sobre la incidencia de dolor posoperatorio persistente, dolor crónico y síndrome posmastectomía es todavía fuente de debate y de estudio. Una revisión sistemática de Cochrane analizó la relación entre la farmacoterapia para la prevención del dolor crónico en pacientes adultos posoperados. El estudio mostró los siguientes resultados relacionados con cirugía mamaria (Chaparro13):

- El uso de lidocaína intravenosa, en el período transoperatorio y posoperatorio inmediato, puede prevenir el dolor posoperatorio persistente tras 3 meses de la cirugía. Incluso, todas las pacientes tratadas con lidocaína intravenosa negaron dolor al movimiento del miembro superior tras dicho período.

Un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, incluyó 126 pacientes posmastectomía en 3 grupos: lidocaína, magnesio y control. Después de 3 meses, el 15% de las pacientes en el grupo de la lidocaína reportaron dolor crónico y una calidad de recuperación mayor. En el grupo control, el 26% de las pacientes desarrollaron dolor crónico, lo que supone una reducción de 10% de incidencia asociada al uso de lidocaína intravenosa (Kim17).

Un ensayo clínico con lidocaína intravenosa incluyó 148 pacientes luego de cirugía mamaria. A los 6 meses, el 13% de las pacientes tratadas con lidocaína reportaron dolor, mientras que el 29% de las pacientes no tratadas tenían dolor. En este caso, su uso se asoció con una reducción de la incidencia de dolor crónico de 16% (Kendall17).

Una revisión sistemática de Cochrane demostró que la infusión intravenosa de lidocaína no es inferior al bloqueo torácico paravertebral en la prevención del dolor posoperatorio persistente y del dolor crónico (Levene19).

- El uso de gabapentina, comparado con placebo, no previene el desarrollo de dolor crónico tras 3 meses de la cirugía (Rai17), pero hay evidencia que indica que puede disminuir el riesgo. Un metaanálisis de 5 ensayos clínicos relacionados con el desarrollo de dolor crónico en cirugía mamaria, demostró que el uso posoperatorio de gabapentina se asocia con una reducción del *odds ratio* de 0,57 para el desarrollo de dolor crónico (Jiang18).
- El uso de pregabalina, comparado con placebo, no previene el desarrollo de dolor crónico tras 3 meses de la cirugía (Ray17), pero hay evidencia que indica que puede disminuir el riesgo. Un estudio sugiere que los esquemas más prolongados de pregabalina pueden reducir la incidencia de síndrome posmastectomía. Comparadas con placebo, las pacientes del grupo tratado con pregabalina presentaron una menor incidencia de dolor neuropático y dolor de menor intensidad (Reyad19).
- El uso de venlafaxina, comparado con placebo y gabapentina, se asoció con reducción del dolor tras 6 meses de la cirugía y reducción de la incidencia de alodinia y dolor neuropático.
- El uso de bifosfonatos para el control de dolor óseo es controvertido. Los bifosfonatos deben indicarse en conjunto con los analgésicos pertinentes. Sin embargo, la evidencia que apoya su uso es débil (Fallon14).
- El uso de ketamina, comparado con placebo, no previene el desarrollo de dolor crónico tras 6 meses de la cirugía.

Estudios posteriores han arrojado conclusiones similares sobre la ineficacia de la ketamina para prevenir el dolor crónico (Crousier08). Sin embargo, en un estudio que incluyó 66 pacientes luego de una mastectomía, los investigadores administraron

ketamina intravenosa durante 7 días. El estudio demostró menor incidencia de síndrome posmastectomía (Lou17).

- El uso de AINEs no tiene asociación clara con la prevención del dolor crónico tras la cirugía. Se estima que el consumo de AINEs entre pacientes sobrevivientes de cáncer de mama ronda el 5%. Si bien su uso no previene la evolución a dolor crónico, son medicamentos ampliamente prescritos, se han relacionado con menor consumo de opioides, menor incidencia de abuso de opioides, y menor estancia hospitalaria (Onyeakusi19).
- El uso de amantadina, comparado con placebo, tiene asociación con la perpetuación del dolor crónico tras la cirugía.

La mayoría de estudios publicados respecto a la farmacoterapia del dolor crónico tras la cirugía mamaria son congruentes en concluir que la mayoría de las terapias utilizadas tienen efecto limitado en evitar el dolor crónico. La evidencia indica que la terapia farmacológica puede disminuir el riesgo de desarrollar dolor persistente y dolor crónico. La lidocaína intravenosa es el medicamento que, hasta ahora, muestra mayor eficacia en reducir el riesgo de desarrollar dolor crónico. La pregabalina y la gabapentina muestran resultados contradictorios, con una tendencia general a no prevenir el desarrollo de dolor crónico; sin embargo, disminuyen el riesgo de desarrollarlo. No hay evidencia para afirmar que las demás terapias eviten el desarrollo de dolor crónico o reduzcan significativamente el riesgo de desarrollarlo. El aporte estadístico más claro de la terapia coadyuvante radica en su capacidad de aliviar el dolor agudo posoperatorio; pues el mal manejo del dolor agudo posoperatorio es un factor de riesgo independiente para la cronificación del dolor.

Limitaciones de la terapia farmacológica

Los AINEs son efectivos en el manejo del dolor leve, o bien como complemento a los opioides débiles en el manejo del dolor leve a moderado. Los AINEs presentan una serie de eventos adversos significativos (p. ej. Disfunción plaquetaria, riesgo de sangrado digestivo alto, riesgo de lesión renal, riesgo de lesión hepática, entre otros), especialmente importantes en los pacientes adultos mayores. Los AINEs -además- presentan dosis tope, lo también que limita su prescripción (Satija14).

Los opioides poseen un amplio perfil de efectos adversos que son -en mayor o menor grado- difíciles de tolerar en las pacientes oncológicas. El manejo de estas complicaciones -a su vez- implica el uso de otros medicamentos que aumentan el riesgo de polifarmacia e interacción medicamentosa. Los efectos adversos de los opioides son particularmente importantes ya que la sobrevida de las pacientes operadas de cáncer de mama está aumentando. Esto supone que estas pacientes viven cada vez más, y por ende es importante limitar la exposición que tengan con estos medicamentos (Satija14).

La pregabalina y la gabapentina, en el manejo del dolor neuropático, han mostrado resultados contradictorios. Si bien, existen poblaciones en las que ha sido beneficiosos y no existe evidencia que contraindique su uso y ciertamente son beneficiosos en mejorar la sintomatología, no existe evidencia para afirmar que evitan la progresión a dolor crónico (Rai17).

Patología mamaria oncológica y anestesia regional

Generalidades

La terapia farmacológica es un pilar fundamental en el manejo del dolor persistente y el dolor crónico en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Sin embargo, la terapia farmacológica presenta una serie limitaciones, efectos adversos y desapego que impiden, en una cantidad significativa de casos, el adecuado manejo del dolor. Debido a estos inconvenientes, se han desarrollado terapias y esfuerzos que permitan el control del dolor. Dentro de ellas la anestesia regional ha tenido un papel importante (Wu13, Satija14).

Los factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico en las pacientes operadas de patología mamaria oncológica son múltiples y generalmente complejos, el dolor agudo posoperatorio es uno claramente definido (Poleshuck06). El dolor agudo posoperatorio es un factor de riesgo modificable por la anestesia regional (Fitzgerald19).

Anatomía funcional

El conocimiento de la anatomía de la pared torácica y la glándula mamaria es un pilar fundamental en la correcta aplicación de las técnicas locorregionales. La anatomía de la glándula mamaria es compleja, lo cual permite el abordaje de diferentes puntos anatómicos. La *inervación cutánea* de la mama está dada principalmente por los nervios intercostales de

C7 a T1. Tras salir del foramen intervertebral, los ramos ventrales discurren a través del espacio paravertebral y emergen como nervios intercostales. Desde aquí, viajan en medio de los músculos intercostal interno e intercostal íntimo. En este plano, perforando los músculos intercostales y serrato, en la línea axilar media, emerge su primera rama: la rama cutánea lateral; esta rama da la inervación sensitiva de la pared lateral de la pared torácica. La porción restante del nervio intercostal discurre hasta el borde lateral del esternón y emerge a dicho nivel como la rama cutánea anterior, dando la sensibilidad de esta zona (Fitzgerald19).

El *complejo areola-pezón* posee una inervación más compleja. Se acepta que la porción cefálica de la mama está inervada por nervios supraclaviculares. La *axila*, por su parte, está inervada principalmente por el nervio intercostobraquial, formado de la rama cutáneo lateral de T2 (Fitzgerald19).

La inervación de los músculos relacionados con la glándula mamaria proviene del plexo braquial. El *musculo pectoral mayor* está inervado en su porción cefálica por el nervio pectoral lateral (C5 – 7), y en su porción caudal por el nervio pectoral medial (C7 – T1). Este último nervio también da la inervación del *músculo pectoral menor*. El *musculo dorsal ancho* es inervado por el nervio toracodorsal (C6 – 8). El músculo serrato anterior está inervado por el nervio torácico largo (Fitzgerald19).

Bloqueos analgésicos: bases anatómicas y evidencia sobre dolor crónico

Bloqueo torácico paravertebral. El bloqueo torácico paravertebral anestesia los nervios espinales torácicos somáticos y simpáticos. El anestésico local depositado en el espacio paravertebral discurre aproximadamente tres niveles hacia cefálico y tres niveles hacia caudal y lateralmente hacia el espacio intercostal. Algunos autores han reportado dispersión de anestésico local hasta el espacio epidural y el espacio paravertebral contralateral. Esta técnica puede funcionar como técnica anestésica sola (Woodworth17).

El bloqueo paravertebral torácico es eficaz como método analgésico luego de la cirugía. Un estudio cohorte incluyó 400 pacientes asignados aleatoriamente en dos grupos: un grupo recibió anestesia general con un bloqueo paravertebral, y el otro grupo recibió anestesia general con opioides. Los pacientes que recibieron el bloqueo paravertebral experimentaron menor dolor posoperatorio, tuvieron menor consumo de opioides. Los autores demostraron

que el bloqueo paravertebral no es inferior a la terapia con opioides y que reduce la intensidad del dolor en al menos 2 puntos de la escala visual análoga (Wu15).

Un estudio cohorte asignó 247 mujeres candidatas a mastectomía radical modificada en dos grupos. Un grupo recibió un bloqueo paravertebral preoperatorio guiado por ultrasonido y el otro grupo recibió analgesia con opioides. Las pacientes que recibieron el bloqueo paravertebral presentaron menor consumo de opioides y una mejoría en la escala de dolor de 1,5 puntos (Pei15).

El bloqueo paravertebral puede disminuir la prevalencia de dolor crónico tras la cirugía mamaria oncológica. Un estudio de seguimiento incluyó 60 pacientes operadas de cáncer de mama. Luego de 12 meses de la cirugía, la intensidad del dolor con el movimiento fue menor en las pacientes que recibieron un bloqueo paravertebral. En ese mismo período, 4 pacientes del grupo control presentaron dolor significativo, mientras que en el grupo que recibió un bloqueo paravertebral hubo 3 pacientes con dolor crónico. Si bien, hay una tendencia hacia la reducción de la prevalencia del dolor crónico, esto tiene poco peso estadístico (Kairaluoma06).

Un estudio asignó aleatoriamente a 40 pacientes candidatas a una mastectomía radical a recibir anestesia general y morfina o anestesia general y bloqueo paravertebral. Los autores dieron seguimiento a 29 de las 40 pacientes tras 5 meses. De las 15 pacientes tratadas con bloqueo paravertebral, una desarrolló dolor crónico y ninguna desarrolló síndrome de miembro fantasma, mientras que en el grupo que solamente recibió morfina hubo 7 casos de dolor neuropático y 3 casos de miembro fantasma. Esto es, una incidencia de dolor crónico 7 veces menor (Ibarra11).

Un estudio retrospectivo incluyó 46 pacientes operadas por cáncer de mama. De ellas, 23 recibieron un bloqueo paravertebral ecoguiado en dos niveles torácicos (T2 y 4, o T3 y 5). Los autores encontraron una prevalencia general de dolor crónico de 36%. De las pacientes que recibieron el bloqueo, 5 desarrollaron dolor crónico, mientras que 18 de las pacientes que no recibieron bloqueo desarrollaron dolor crónico. Es decir, la prevalencia de dolor crónico fue 3 veces mayor en las pacientes que no recibieron un bloqueo regional (Shimizu15).

El bloqueo paravertebral ha mostrado efectividad en los estudios que emplean al menos una punción en dos diferentes niveles. Un estudio prospectivo encontró que las pacientes que

recibieron un bloqueo paravertebral de un único nivel (punción de un único nivel) mostraron una prevalencia de dolor posoperatorio persistente y dolor crónico posoperatorio similar a las que no recibieron el bloqueo (Saporito19).

El efecto protector de la anestesia locorreional ante el desarrollo de dolor crónico no ha sido reproducido en poblaciones de mayor tamaño. Un ensayo clínico aleatorizado desarrollado en 13 hospitales en 8 países diferentes analizó la prevalencia de dolor crónico tras el tratamiento de cáncer de mama en 2.132 pacientes. Del total de participantes, 1.043 recibieron un bloqueo paravertebral ecoguiado y 1.065 recibieron anestesia general. Con analgesia multimodal. La prevalencia de dolor crónico no varió entre grupos a los 6 y 12 meses (Sessler19).

El bloqueo paravertebral no ha mostrado ser efectivo en la prevención de recurrencia de cáncer de mama. Un estudio retrospectivo analizó la evolución de 86 pacientes sometidas a cirugía mamaria oncológica (la mayoría mastectomías). Tras 12 años de la cirugía, los pacientes que recibieron un bloqueo paravertebral mostraron una tendencia a menor sobrevida y menor recurrencia de la enfermedad. No mostró un impacto estadísticamente significativo en modificar la tasa de sobrevida de las pacientes (Kairaluoma16).

Bloqueos torácicos interfaciales del plexo braquial. El objetivo de estos bloqueos es alcanzar los nervios del plexo braquial relativos a la pared torácica: el nervio pectoral lateral, el nervio pectoral medial, el nervio toracodorsal y el nervio torácico largo. El *bloqueo Pecs I* es una técnica locorreional ecoguiada que bloquea los nervios pectoral lateral y medial al colocar el anestésico local entre los músculos pectoral mayor y menor. Su efecto disminuye el dolor proveniente de la lesión de los músculos pectorales y los nervios pectorales. El *bloqueo Pecs II* es una modificación del bloqueo Pecs I. Se realiza entre las costillas 2 y 4, y consta de dos inyecciones: una profunda entre los músculos pectoral menor y el serrato anterior, y una inyección superficial idéntica a la del Pecs I. La inyección profunda del Pecs II alcanza las ramas anteriores del nervio cutáneo lateral, el nervio torácico largo y el nervio toracodorsal. El *bloqueo del plano del serrato*, otra variante de los Pecs, extiende la analgesia hacia la zona intercostal desde T2 hasta T9. Se aplica anestésico local a la altura del quinto espacio intercostal entre los músculos dorsal ancho y serrato anterior. Este bloqueo reemplaza la inyección profunda del Pecs II, pero no la superficial (es decir, no cubre el nervio pectoral

lateral), y no cubre la región medial de la mama. El *bloqueo serrato-intercostal* es -en la práctica- idéntico al bloqueo del plano del serrato (Woodworth17).

El dolor neuropático persistente tras la cirugía mamaria se debe en parte a la lesión y subsecuente disfunción de los nervios pectorales. Un estudio piloto aplicó un bloqueo Pecs II (con la mitad del volumen recomendado) a 8 pacientes con dolor posoperatorio persistente y crónico tras una cirugía mamaria. Los pacientes reportaron mejoría del dolor, mejoría del sueño y estos efectos se mantuvieron por aproximadamente 7 días (Wijayashingue16).

Un ensayo clínico aleatorizado incluyó 60 pacientes sometidas a mastectomía. Treinta recibieron un bloqueo Pecs II y 30 solución salina. Tras 6 meses de la cirugía, las pacientes que recibieron un Pecs II presentaron menor incidencia de dolor crónico, menor intensidad del dolor crónico y menor consumo de fármacos analgésicos (Hassain19).

Un metaanálisis basado en 8 ensayos clínicos aleatorizados y 2 cohortes analizó 993 casos de pacientes que -antes de mayo de 2018- recibieron un bloqueo Pecs II tras cirugía mamaria. La aplicación de un bloqueo Pecs II se asoció con menor consumo de opioides, menor incidencia de náuseas y vómitos, y menor dolor posoperatorio. La mejoría del dolor posoperatorio secundaria al uso preoperatorio de los bloqueos Pecs se asocia con menor prevalencia de dolor crónico (Zhao19).

Un estudio prospectivo multicéntrico incluyó 140 pacientes sometidas a cirugía mamaria. La mitad recibió anestesia general y opioides, y la otra mitad anestesia general con un bloqueo quirúrgico Pecs II ecoguiado. Se les dio seguimiento por 3, 6 y 9 meses. El estudio demostró que las pacientes que recibieron el bloqueo Pecs II presentaron menor incidencia de dolor crónico a los 3, 6 y 9 meses (DeCassai19).

Un ensayo clínico aleatorizado comparó la prevalencia dolor crónico entre 80 pacientes -igualmente distribuidas-, que recibieron un bloqueo Pecs II o un bloqueo del plano del serrato tras una mastectomía. El bloqueo Pecs II redujo la prevalencia de dolor crónico severo al 33% de las pacientes, mientras que el bloqueo del serrato lo hizo en 10% de los casos. A los 6 meses, el 48% de las pacientes que recibieron un Pecs II se encontraban libres de dolor, mientras que entre las que recibieron un bloqueo serrato esta cifra fue del 25%. El bloqueo Pecs II además se asoció con menor consumo de opioides. Ambos bloqueos fueron eficaces en el control del dolor agudo posoperatorio (Fujii19).

Sin embargo, existen estudios que no han encontrado diferencia estadística en el desarrollo de dolor crónico con el uso de los bloqueos Pecs. Un estudio con 50 pacientes sometidas a mastectomía radical no encontró diferencia entre el uso de Pecs II y la no aplicación de un bloqueo regional en la prevalencia de dolor crónico (AlJabari19). Por otra parte, la eficacia de los bloqueos Pecs II y serrato en evitar la prevalencia de dolor crónico en poblaciones más numerosas debe ser estudiado a futuro.

Bloqueo del plano erector de la espina. Esta técnica fue originalmente descrita para el manejo del dolor neuropático torácico. A la altura de T5, se coloca el anestésico local entre la fascia de los músculos paravertebrales y la de los músculos erectores de la espina. Este bloqueo alcanza los nervios intercostales desde su origen (Fitzgerald19). Algunos autores han aplicado este bloqueo como alternativa al bloqueo paravertebral. El bloqueo del plano de los erectores de la espina presenta una efectividad general del 91%, y el 76% de los reportes indican disminución del consumo de opioides (Urtis19, Tsui19). Sin embargo, existen múltiples reportes que este bloqueo no es adecuado para cirugía mamaria. En estos casos, este bloqueo es insuficiente en anestesiarse las ramas anteriores de T2 a T6, pues se ha demostrado que solamente cubre las ramas posterior y lateral de los nervios intercostales (Ueshima18).

A pesar que su uso fue inicialmente prometedor (Veiga17), actualmente la evidencia de su efectividad en cirugía mamaria proviene principalmente de reporte de casos únicos o series de casos de pocos pacientes (Jain18, Selvi19). La efectividad del bloqueo del plano erector de la espina en la prevención del dolor crónico no se ha establecido con claridad (Urtis19). Otros bloqueos. El bloqueo del plano paraespinal, el bloqueo retrolaminar y el bloqueo romboide intercostal han sido utilizados con evidencia muy limitada sobre su uso en pacientes sometidas a cirugía mamaria. En los casos que se ha empleado, su uso no ha demostrado ser superior al bloqueo paravertebral (Fitzgerald19).

Anestesia regional y recurrencia del cáncer

El uso de opioides se ha relacionado con efectos pro tumorales y anti tumorales. Este efecto -aunque ha arrojado resultados contradictorios- es especialmente importante en la población oncológica (Cronin15, Kim 17).

Un aspecto de interés sobre el uso de la anestesia regional en poblaciones con patología oncológica radica en su potencial en modificar la recurrencia del cáncer. Las técnicas locorreregionales pueden prevenir la respuesta neuroendocrina desencadenada por el dolor, estimulando -indirectamente- el funcionamiento de las células T antitumorales, aumentando los niveles de citoquinas antitumorales y disminuyendo los niveles de proteína C reactiva (Eden).

Estos efectos, sin embargo, no han sido evidenciables en la práctica clínica. Una revisión sistemática de 15 estudios relevantes concluyó que no existe evidencia suficiente para afirmar que el bloqueo paravertebral reduce la incidencia de recurrencia del cáncer de mama (PerezGonz).

Un ensayo clínico aleatorizado desarrollado en 13 hospitales en 8 países diferentes analizó la recurrencia -local o metastásica- de cáncer de mama en 2.132 pacientes sometidas a cirugía mamaria oncológica. Del total de participantes, 1.043 recibieron un bloqueo regional y 1.065 recibieron anestesia general. Entre las pacientes que recibieron un bloqueo regional, la recurrencia de enfermedad oncológica fue del 10%, la misma encontrada en las pacientes que recibieron anestesia general tradicional. Estos resultados son congruentes con los estudios previos (Sessler19).

Complicaciones relacionadas con las técnicas locorreregionales en el cáncer de mama

Las técnicas de anestesia locorre regional presentan una serie de complicaciones potenciales propias de la técnica y propias de los pacientes. Sin embargo, existe un pequeño grupo de complicaciones de particular importancia en la población con cáncer de mama. Las pacientes pueden sufrir de dolor persistente a pesar de la aplicación de un bloqueo regional (Saporito).

Un estudio prospectivo de 218 pacientes sometidas a cirugía mamaria oncológica analizó las complicaciones relacionadas con las técnicas locorreregionales. Las pacientes reportaron grados variables de limitación en la movilidad del hombro (Ocinar18).

Las complicaciones en esta población tras el uso de técnicas locorreregionales suelen ser temporales y con mínimo compromiso funcional.

Discusión

El dolor crónico tras el tratamiento de la patología mamaria oncológica presenta una prevalencia entre el 40 y el 60%.

La edad menor de 50 años es un factor de riesgo para el desarrollo de dolor crónico. El riesgo es máximo hacia los 20 años y disminuye con la vejez. Poleshuck y Schou, mediante una encuesta, identificaron que las pacientes menores de 50 años tuvieron mayor riesgo. Wang, mediante un metaanálisis de 30 estudios, encontró que el riesgo disminuye 1,36 veces por cada década de vida, desde los 20 hasta los 80 años. Hamood, mediante un cuestionario, encontró que el riesgo disminuye cada año luego de los 65 años.

La disección de ganglios axilares aumenta el riesgo de dolor crónico hasta 5 veces, comparado con la conservación de ganglios. El uso de radioterapia aumenta el riesgo de desarrollar dolor crónico hasta 2 veces.

Otros factores de riesgo descritos para el desarrollo de dolor crónico cuentan con evidencia, pero menor congruencia entre publicaciones. Schou encontró que el trastorno ansioso y el trastorno depresivo duplican el riesgo. Wang encontró una relación débil con el dolor crónico previo y con el dolor agudo posoperatorio tratado de manera inadecuada. Wang encontró mayor riesgo en estas pacientes, de hasta de 6%. Leysen encontró relación con el índice de masa corporal mayor de 30. Zhou encontró que el índice de masa corporal es un factor de riesgo para el desarrollo de linfedema. Divella encontró relación con la incidencia de complicaciones posoperatorias inmediatas. Entre ellas

El manejo inadecuado del dolor agudo posoperatorio no solo aumenta el riesgo de dolor crónico, como propone Divella. Además, Pereira encontró que es el principal factor de riesgo para desarrollar dolor neuropático crónico. Tal como en los estudios mencionados, la disección ganglionar axilar y el antecedente de trastorno ansioso son factores de riesgo para el desarrollo de dolor neuropático crónico.

Los factores de riesgo mencionados son prácticamente los mismos para el desarrollo de dolor posoperatorio persistente, dolor crónico, dolor neuropático crónico y linfedema. Al parecer, estas condiciones están relacionadas y la aparición de una parece vaticinar la ocurrencia de las otras a mediano plazo.

La mayoría de estos factores no son modificables por parte del equipo de anestesia y del manejo del dolor. La edad, la necesidad de disección ganglionar axilar, la necesidad de radioterapia, el antecedente de complicaciones posoperatorias, y la lesión nerviosa por la cirugía están fuera del control transoperatorio.

Los factores modificables requieren una valoración anticipada de las pacientes. Con el debido abordaje se pueden modificar el índice de masa corporal, se puede optimizar el tratamiento antidepresivo, y el tratamiento de analgésico previo a la cirugía.

El tratamiento del dolor agudo posoperatorio debe ser multimodal, basado en técnicas de anestesia regional, paracetamol, AINEs y otros coadyuvantes. Como demostró Gartner, los pacientes tratados de manera multimodal experimentan una reducción significativa del dolor. El manejo protocolario del dolor agudo posoperatorio se basa en estas consideraciones y arroja excelentes resultados.

Los opioides son una excelente opción para el manejo del dolor; sin embargo, deben evitarse por varias razones. La sobrieda en cáncer de mama es cada vez mayor, y como los opioides están estrechamente relacionados con dependencia y tolerancia, su uso crónico en pacientes que cada vez viven más supone un riesgo de tolerancia, dependencia y adicción mayor, aparte del agotamiento del arsenal terapéutico que esto supone.

Los opioides además muestran una serie de efectos adversos neurológicos, intestinales y cardiovasculares que es preferible evitar. La disregulación del sistema inmune por el uso de opioides es un tema de debate. La evidencia reciente parece desmentir este hallazgo.

Entre los opioides disponibles, no hay evidencia para afirmar que alguno es superior en el manejo del dolor. La escogencia del opioide debe basarse en un contexto de manejo multimodal, a las mínimas dosis necesarias y con pautas adecuadas.

El tramadol y el tapentadol han demostrado efectos inmunomoduladores que parecen proteger contra la recurrencia de la enfermedad. Esto también es tema de futuras investigaciones.

Los analgésicos no opioides tienen una pobre capacidad de evitar la evolución a dolor crónico. De todas las opciones estudiadas, únicamente la lidocaína intravenosa -administrada en el período transoperatorio o en el posoperatorio inmediato- es eficaz en disminuir significativamente la evolución a dolor crónico neuropático. La pregabalina y la gabapentina son efectivos en disminuir la severidad de los síntomas, pero no hay evidencia para afirmar

que eviten la evolución a dolor crónico. Las otras no disminuyen la prevalencia de dolor crónico.

El bloqueo torácico paravertebral es el bloqueo con más evidencia publicada. Wu, en una cohorte de 400 casos, encontró una disminución del dolor agudo posoperatorio de 2 puntos en la escala visual análoga (lo cual supone una reducción teórica del riesgo de desarrollar dolor crónico del 7%), y que no es menos eficaz que la terapia con opioides en el manejo del dolor agudo posoperatorio. Pei, en una cohorte de 247 pacientes, encontró que el bloqueo paravertebral disminuye el dolor agudo posoperatorio en 1,5 puntos. Kairaluoma encontró una reducción de poco peso estadístico en la prevalencia de dolor crónico. De modo similar, Ibarra no encontró evidencia para afirmar que el uso de un bloqueo se traduzca en menor incidencia de dolor crónico de manera significativa. Ambos autores, sin embargo, encontraron una tendencia a la disminución de la prevalencia del dolor crónico.

Shimizu encontró una prevalencia de dolor crónico de 36% en pacientes que recibieron un bloqueo paravertebral. Esta cifra no difiere de los demás reportes de prevalencia de dolor crónico. Sessler demostró que la prevalencia de dolor crónico tras la aplicación del bloqueo paravertebral no es diferente, comparados con quienes no lo recibieron.

No hay evidencia para afirmar que el uso del bloqueo paravertebral prevenga la recurrencia del cáncer ni aumentan la supervivencia.

El bloqueo Pecs II es el segundo bloqueo con más evidencia. Es efectivo en reducir el consumo de opioides. A diferencia del bloqueo paravertebral, el bloqueo Pecs II ha demostrado un control adecuado del dolor agudo posoperatorio y disminuir significativamente la prevalencia de dolor crónico. DeCassai, en un estudio multicéntrico con 140 casos, encontró que las pacientes tratadas con bloqueo Pecs II tienen una prevalencia de dolor crónico de 14%, mientras que las que no lo recibieron presentan una incidencia de 31%. Fuiji, en un ensayo aleatorizado con 80 casos, encontró que las pacientes tratadas con un Pecs II presentaron una prevalencia 2,5 veces menor de desarrollar dolor crónico, comparadas con las que recibieron un bloqueo del plano del serrato. Un estudio aleatorizado con 50 pacientes no encontró diferencia en la prevalencia de dolor crónico entre pacientes tratadas con Pecs II y las tratadas con analgesia multimodal.

El bloqueo Pecs II parece ser más efectivo que el bloqueo paravertebral en el ahorro de opioides y en la disminución de la prevalencia de dolor crónico. No hay evidencia para

afirmar que el bloqueo Pecs II es superior a los protocolos de analgesia multimodal en el manejo del dolor agudo posoperatorio ni en la prevención de dolor crónico.

El bloqueo erector de la espina ha mostrado efectividad en 2 publicaciones sobre reporte de casos. No hay evidencia de su efectividad en poblaciones más significativas. Más importante, existen varios reportes que indican su ineficacia en el manejo del dolor en casos de mastectomía y aumento en el consumo de opioides.

Los otros bloqueos utilizados en cirugía mamaria oncológica no cuentan con publicaciones según los criterios de búsqueda utilizados. Basados en el entendimiento de la anatomía de la pared torácica y de la glándula mamaria, no hay evidencia para suponer que sean superiores a los ya descritos.

No hay evidencia para afirmar que la anestesia regional tenga otras utilidades aparte del ahorro de opioides y la reducción del riesgo de desarrollar dolor crónico. No evitan la recidiva tumoral local o metastásica ni prolongan la sobrevida.

Las complicaciones secundarias al uso de técnicas regionales no difieren entre la población general y la población oncológica.

Conclusiones

- Los factores de riesgo para el desarrollo de dolor posoperatorio persistente y dolor crónico con fuerte asociación estadística son edad menor de 50 años, la disección ganglionar axilar, el dolor agudo posoperatorio, y el uso de radioterapia. Otros factores de importancia son la obesidad, los trastornos anímicos crónicos, el dolor crónico previo, y el antecedente de linfedema
- Las opciones farmacológicas en el tratamiento del dolor crónico tras el tratamiento de la patología mamaria oncológica debe seguir los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud. El uso de opioides es efectivo en conseguir control del dolor, a costa de una serie de efectos adversos y riesgo de tolerancia, dependencia y adicción. La lidocaína es efectiva en disminuir la prevalencia de dolor crónico. Los anticonvulsivantes son efectivos en controlar la intensidad de los síntomas neuropáticos.
- Las técnicas de anestesia regional más efectivas tras la cirugía mamaria oncológica son los bloqueos interfaciales aplicados anterior a la línea media. Todas las técnicas locorreregionales se asocian con menor dolor posoperatorio y ahorro de opioides. El bloqueo Pecs II se ha asociado con disminución de la prevalencia de dolor crónico.

Referencias bibliográficas

1. Breast Cancer Org (2020). Estadísticas del cáncer de mama en los Estados Unidos. Revisión 19 de enero de 2017. Obtenido el 2 de junio de 2020 de https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/estadisticas
2. Asociación Española Contra el Cáncer (2020). Informe sobre cáncer de mama. Obtenido el 2 de junio de 2020 de <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiODM1MDY4YzEtZTQ3OS00YjUyLTliYjgtYjk3MDMxOTY3M2MzIiwidCI6ImJjYTNjYTJlTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOiJh9>
3. Ministerio de Salud de la República de Costa Rica (2020). Vigilancia de la Salud Obtenido el 8 de junio de 2020 de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/incidencia?limit=100>
4. DeSantis, C., Siegel, R., Bandi, P., & Jemal, A. (2011). Breast cancer statistics, 2011. CA: a cancer journal for clinicians, 61(6), 409–418. <https://doi.org/10.3322/caac.20134>
5. Hill, D. A., Friend, S., Lomo, L., Wiggins, C., Barry, M., Prossnitz, E., & Royce, M. (2018). Breast cancer survival, survival disparities, and guideline-based treatment. Breast cancer research and treatment, 170(2), 405–414. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4761-7>
6. Hamood, R., Hamood, H., Merhasin, I., & Keinan-Boker, L. (2018). Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. Breast cancer research and treatment, 167(1), 157–169. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4485-0>
7. Wang, K., Yee, C., Tam, S., Drost, L., Chan, S., Zaki, P., ... Chow, E. (2018). Prevalence of Pain in Patients with Breast Cancer Post-Treatment: A Systematic Review. The Breast. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.105
8. Spivey, T. L., Gutowski, E. D., Zinboonyahgoon, N., King, T. A., Dominici, L., Edwards, R. R., Schreiber, K. L. (2018). Chronic Pain After Breast Surgery: A

- Prospective, Observational Study. *Annals of Surgical Oncology*. doi:10.1245/s10434-018-6644-x
9. Kojima, K. Y., Kitahara, M., Matoba, M., Shimoyama, N., & Uezono, S. (2012). Survey on recognition of post-mastectomy pain syndrome by breast specialist physician and present status of treatment in Japan. *Breast Cancer*, 21(2), 191–197. doi:10.1007/s12282-012-0376-8
 10. Larsson, I. M., Ahm Sørensen, J., & Bille, C. (2017). The Post-mastectomy Pain Syndrome-A Systematic Review of the Treatment Modalities. *The Breast Journal*, 23(3), 338–343. doi:10.1111/tbj.12739
 11. Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of pain research*, 9, 457–467. <https://doi.org/10.2147/JPR.S105892>
 12. DiSipio, T., Rye, S., Newman, B., & Hayes, S. (2013). Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, 14(6), 500–515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
 13. Levene, J. L., Weinstein, E. J., Cohen, M. S., Andraea, D. A., Chao, J. Y., Johnson, M., Andraea, M. H. (2019). Local anesthetics and regional anesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children: A Cochrane systematic review and meta-analysis update. *Journal of Clinical Anesthesia*, 55, 116–127. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.12.043
 14. Odom, E. B., Mehta, N., Parikh, R. P., Guffey, R., & Myckatyn, T. M. (2017). Paravertebral Blocks Reduce Narcotic Use Without Affecting Perfusion in Patients Undergoing Autologous Breast Reconstruction. *Annals of surgical oncology*, 24(11), 3180–3187. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6007-z>
 15. Pérez-González, O., Cuéllar-Guzmán, L. F., Soliz, J., & Cata, J. P. (2017). Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 42(6), 751–756. doi:10.1097/aap.0000000000000662
 16. Chang, D. R., Ye, Y., & Jeng, C. L. (2020). Impact of interscalene nerve block on lymphedema in a post-mastectomy patient undergoing shoulder surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 60, 9–10. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.08.018

17. Divella, M., Vetrugno, L., Bertozzi, S., Seriau, L., Carla, C., & Bove, T. (2020). Patient-reported pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence and risk factors. *Tumori*, 300891620908930. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/0300891620908930>
18. Poleshuck, E. L., Katz, J., Andrus, C. H., Hogan, L. A., Jung, B. F., Kulick, D. I., & Dworkin, R. H. (2006). Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, 7(9), 626–634. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.02.007>
19. Schou Bredal, I., Smeby, N. A., Ottesen, S., Warncke, T., & Schlichting, E. (2014). Chronic pain in breast cancer survivors: comparison of psychosocial, surgical, and medical characteristics between survivors with and without pain. *Journal of pain and symptom management*, 48(5), 852–862. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.12.239>
20. Wang, L., Guyatt, G. H., Kennedy, S. A., Romerosa, B., Kwon, H. Y., Kaushal, A., Chang, Y., Craigie, S., de Almeida, C., Couban, R. J., Parascandalo, S. R., Izhar, Z., Reid, S., Khan, J. S., McGillion, M., & Busse, J. W. (2016). Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 188(14), E352–E361. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151276>
21. Leysen, L., Beckwée, D., Nijs, J., Pas, R., Bilterys, T., Vermeir, S., & Adriaenssens, N. (2017). Risk factors of pain in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(12), 3607–3643. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3824-3>
22. Zou, L., Liu, F. H., Shen, P. P., Hu, Y., Liu, X. Q., Xu, Y. Y., Pen, Q. L., Wang, B., Zhu, Y. Q., & Tian, Y. (2018). The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 25(3), 309–314. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0830-3>

23. Pereira, S., Fontes, F., Sonin, T., Dias, T., Fragoso, M., Castro-Lopes, J., & Lunet, N. (2017). Neuropathic Pain After Breast Cancer Treatment: Characterization and Risk Factors. *Journal of pain and symptom management*, 54(6), 877–888. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.011>
24. Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F., Hoskin, P., Rolke, R., Sharma, M., Ripamonti, C. I., & ESMO Guidelines Committee (2018). Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(Suppl 4), iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>
25. Wu, H.-S., Natavio, T., Davis, J. E., & Yarandi, H. N. (2013). *Pain in Outpatients Treated for Breast Cancer*. *Cancer Nursing*, 36(3), 229–235. doi:10.1097/ncc.0b013e3182664c95
26. Bokhari, F. N., McMillan, D. E., McClement, S., & Daeninck, P. J. (2012). Pilot study of a survey to identify the prevalence of and risk factors for chronic neuropathic pain following breast cancer surgery. *Oncology nursing forum*, 39(2), E141–E149. <https://doi.org/10.1188/12.ONF.E141-E149>
27. Leysen, L., Adriaenssens, N., Nijs, J., Pas, R., Bilterys, T., Vermeir, S., Lahousse, A., & Beckwée, D. (2019). Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: Nociceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain? *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 19(2), 183–195. <https://doi.org/10.1111/papr.12732>
28. Hirose, M., & Takao, Y. (2019). Comment on a Paper by Leysen et al. Entitled "Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: Nociceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain?". *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 19(7), 785–786. <https://doi.org/10.1111/papr.12798>
29. Kurita, G. P., & Sjøgren, P. (2015). Pain management in cancer survivorship. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden), 54(5), 629–634. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.996662>
30. Cronin-Fenton, D. P., Heide-Jørgensen, U., Ahern, T. P., Lash, T. L., Christiansen, P. M., Ejlersen, B., Sjøgren, P., Kehlet, H., & Sørensen, H. T. (2015). Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer*, 121(19), 3507–3514. <https://doi.org/10.1002/cncr.29532>

31. Levins, K. J., Prendeville, S., Conlon, S., & Buggy, D. J. (2018). The effect of anesthetic technique on μ -opioid receptor expression and immune cell infiltration in breast cancer. *Journal of anesthesia*, 32(6), 792–796. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2554-0>
32. Gärtner, R., Kroman, N., Callesen, T., & Kehlet, H. (2010). Multimodal prevention of pain, nausea and vomiting after breast cancer surgery. *Minerva anesthesiologica*, 76(10), 805–813.
33. Shen, J. (2020). Postmastectomy pain syndrome: Risk reduction and management. UpToDate, Wolters Kluwer. Obtenido el 6 de junio de 2020 de https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/postmastectomy-pain-syndrome-risk-reduction-and-management?sectionName=Preservation%20of%20axillary%20nerves&search=breast%20cancer%20pain&topicRef=14973&anchor=H83786955&source=see_link#H519747548
34. Chiu, C., Aleshi, P., Esserman, L. J., Inglis-Arkell, C., Yap, E., Whitlock, E. L., & Harbell, M. W. (2018). Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. *BMC anesthesiology*, 18(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0505-9>
35. Barker, J. C., DiBartola, K., Wee, C., Andonian, N., Abdel-Rasoul, M., Lowery, D., & Janis, J. E. (2018). Preoperative Multimodal Analgesia Decreases Postanesthesia Care Unit Narcotic Use and Pain Scores in Outpatient Breast Surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 142(4), 443e–450e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004804>
36. Paice, J. A., Portenoy, R., Lacchetti, C., Campbell, T., Cheville, A., Citron, M., Constine, L. S., Cooper, A., Glare, P., Keefe, F., Koyyalagunta, L., Levy, M., Miaskowski, C., Otis-Green, S., Sloan, P., & Bruera, E. (2016). Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(27), 3325–3345. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5206>

37. Portenoy, R., Mehta, Z., Ahmed, E. (2019). Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids. UpToDate, Wolters Kluwer. Obtenido el 6 de junio de 2020 de https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/cancer-pain-management-general-principles-and-risk-management-for-patients-receiving-opioids?search=cancer%20pain&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
38. Wiffen, P. J., Derry, S., & Moore, R. A. (2017). Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. The Cochrane database of systematic reviews, 5(5), CD012508. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012508.pub2>
39. Wiffen, P. J., Derry, S., Naessens, K., & Bell, R. F. (2015). Oral tapentadol for cancer pain. The Cochrane database of systematic reviews, 2015(9), CD011460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011460.pub2>
40. Kim, M. H., Oh, J. E., Park, S., Kim, J. H., Lee, K. Y., Bai, S. J., Song, H., Hwang, H. J., Kim, D. W., & Yoo, Y. C. (2019). Tramadol use is associated with enhanced postoperative outcomes in breast cancer patients: a retrospective clinical study with in vitro confirmation. *British journal of anaesthesia*, 123(6), 865–876. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.09.004>
41. Matsuura, T., Kusakabe, A., Kessoku, T., Honda, Y., Yoshimi, A., Goto, A., Yoshida, H., Sukegawa, A., Nakajima, A., & Ichikawa, Y. (2018). Gan to kagaku ryoho. *Cancer & chemotherapy*, 45(Suppl 1), 74–76.
42. Bimonte, S., Cascella, M., Barbieri, A., Arra, C., & Cuomo, A. (2019). Shining a Light on the Effects of the Combination of (-)-Epigallocatechin-3-gallate and Tapentadol on the Growth of Human Triple-negative Breast Cancer Cells. *In vivo* (Athens, Greece), 33(5), 1463–1468. <https://doi.org/10.21873/invivo.11625>
43. Chaparro, L. E., Smith, S. A., Moore, R. A., Wiffen, P. J., & Gilron, I. (2013). Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. The Cochrane database of systematic reviews, 2013(7), CD008307. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008307.pub2>
44. Kim, M. H., Lee, K. Y., Park, S., Kim, S. I., Park, H. S., & Yoo, Y. C. (2017). Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional

- recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PloS one*, 12(3), e0173026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173026>
45. Kendall, M. C., McCarthy, R. J., Panaro, S., Goodwin, E., Bialek, J. M., Nader, A., & De Oliveira, G. S., Jr (2018). The Effect of Intraoperative Systemic Lidocaine on Postoperative Persistent Pain Using Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials Criteria Assessment Following Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 18(3), 350–359. <https://doi.org/10.1111/papr.12611>
 46. Rai, A. S., Khan, J. S., Dhaliwal, J., Busse, J. W., Choi, S., Devereaux, P. J., & Clarke, H. (2017). Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 70(10), 1317–1328. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.05.054>
 47. Jiang, Y., Li, J., Lin, H., Huang, Q., Wang, T., Zhang, S., Zhang, Q., Rong, Z., & Xiong, J. (2018). The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after breast cancer surgery: A meta-analysis. *Medicine*, 97(38), e11581. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011581>
 48. Reyad, R. M., Omran, A. F., Abbas, D. N., Kamel, M. A., Shaker, E. H., Tharwat, J., Reyad, E. M., & Hashem, T. (2019). The Possible Preventive Role of Pregabalin in Postmastectomy Pain Syndrome: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Journal of pain and symptom management*, 57(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.10.496>
 49. Crousier, M., Cognet, V., Khaled, M., Gueugniaud, P. Y., & Piriou, V. (2008). Effet de la kétamine dans la prévention des douleurs chroniques post-mastectomies. Etude pilote [Effect of ketamine on prevention of postmastectomy chronic pain. A pilot study]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, 27(12), 987–993. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2008.10.008>

50. Lou, Q. B., Nan, K., Xiang, F. F., Chen, X. Z., Zhu, W. S., Zhang, X. T., & Li, J. (2017). Effect of Perioperative Multi-Day Low Dose Ketamine Infusion on Prevention of Postmastectomy Pain Syndrome. *Zhonghua yi xue za zhi*, 97(46), 3636–3641. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.46.008>
51. Onyeakusi, N. E., Gbadamosi, S. O., Mukhtar, F., Orji, C., Ugwuowo, U., Igbeta, O., Adejumo, A., Akanbi, O., & Olufajo, O. A. (2019). Association between long-term NSAID use and opioid abuse among patients with breast cancer. *Cancer treatment and research communications*, 21, 100156. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100156>
52. Satija, A., Ahmed, S. M., Gupta, R., Ahmed, A., Rana, S. P., Singh, S. P., Mishra, S., & Bhatnagar, S. (2014). Breast cancer pain management - a review of current & novel therapies. *The Indian journal of medical research*, 139(2), 216–225.
53. FitzGerald, S., Odor, P. M., Barron, A., & Pawa, A. (2019). Breast surgery and regional anaesthesia. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 33(1), 95–110. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.03.003>
54. Woodworth, G. E., Ivie, R. M. J., Nelson, S. M., Walker, C. M., & Maniker, R. B. (2017). Perioperative Breast Analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 42(5), 609–631. doi:10.1097/aap.0000000000000641
55. Wu, J., Buggy, D., Fleischmann, E., Parra-Sanchez, I., Treschan, T., Kurz, A., Mascha, E. J., & Sessler, D. I. (2015). Thoracic paravertebral regional anesthesia improves analgesia after breast cancer surgery: a randomized controlled multicentre clinical trial. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 62(3), 241–251. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0285-8>
56. Pei, L., Zhou, Y., Tan, G., Mao, F., Yang, D., Guan, J., Lin, Y., Wang, X., Zhang, Y., Zhang, X., Shen, S., Xu, Z., Sun, Q., Huang, Y., & Outcomes Research Consortium (2015). Ultrasound-Assisted Thoracic Paravertebral Block Reduces Intraoperative Opioid Requirement and Improves Analgesia after Breast Cancer Surgery: A Randomized, Controlled, Single-Center Trial. *PloS one*, 10(11), e0142249. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142249>
57. Kairaluoma, P. M., Bachmann, M. S., Rosenberg, P. H., & Pere, P. J. (2006). Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast

- surgery. *Anesthesia and analgesia*, 103(3), 703–708.
<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000230603.92574.4e>
58. Ibarra Martí, M. L., S-Carralero G-Cuenca, M., Vicente Gutiérrez, U., Cuartero del Pozo, A., López Rincón, R., & Fajardo del Castillo, M. J. (2011). Comparación entre anestesia general con o sin bloqueo paravertebral preincisional con dosis única y dolor crónico postquirúrgico, en cirugía radical de cáncer de mama. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 58(5), 290–294. doi:10.1016/s0034-9356(11)70064-0
59. Shimizu, H., Kamiya, Y., Nishimaki, H., Denda, S., & Baba, H. (2015). Thoracic paravertebral block reduced the incidence of chronic postoperative pain for more than 1 year after breast cancer surgery. *JA clinical reports*, 1(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40981-015-0023-4>
60. Saporito, A., Aguirre, J., Borgeat, A., Perren, A., Anselmi, L., Poggi, R., Minotti, B., Cafarotti, S., La Regina, D., & Ceruti, S. (2019). Persistent postdischarge pain and chronic postoperative pain after breast cancer surgery under general anesthesia and single-shot paravertebral block: incidence, characteristics and impact on quality of life and healthcare costs. *Journal of pain research*, 12, 1193–1199. <https://doi.org/10.2147/JPR.S195702>
61. Sessler, D. I., Pei, L., Huang, Y., Fleischmann, E., Marhofer, P., Kurz, A., Tey, J. B., et al. (2019). Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(19)32313-x
62. Kairaluoma, P., Mattson, J., Heikkilä, P., Pere, P., & Leidenius, M. (2016). Perioperative Paravertebral Regional Anaesthesia and Breast Cancer Recurrence. *Anticancer research*, 36(1), 415–418.
63. Wijayasinghe, N., Andersen, K. G., & Kehlet, H. (2016). Analgesic and Sensory Effects of the Pecs Local Anesthetic Block in Patients with Persistent Pain after Breast Cancer Surgery: A Pilot Study. *Pain Practice*, 17(2), 185–191. doi:10.1111/papr.12423
64. Hussain, N., Brull, R., McCartney, C., Wong, P., Kumar, N., Essandoh, M., Sawyer, T., Sullivan, T., & Abdallah, F. W. (2019). Pectoralis-II Myofascial Block and

- Analgesia in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*, 131(3), 630–648. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002822>
65. Zhao, J., Han, F., Yang, Y., Li, H., & Li, Z. (2019). Pectoral nerve block in anesthesia for modified radical mastectomy: A meta-analysis based on randomized controlled trials. *Medicine*, 98(18), e15423. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015423>
66. De Cassai, A., Bonanno, C., Sandei, L., Finozzi, F., Carron, M., & Marchet, A. (2019). PECS II block is associated with lower incidence of chronic pain after breast surgery. *The Korean journal of pain*, 32(4), 286–291. <https://doi.org/10.3344/kjp.2019.32.4.286>
67. Fujii, T., Shibata, Y., Akane, A., Aoki, W., Sekiguchi, A., Takahashi, K., Matsui, S., & Nishiwaki, K. (2019). A randomised controlled trial of pectoral nerve-2 (PECS 2) block vs. serratus plane block for chronic pain after mastectomy. *Anaesthesia*, 74(12), 1558–1562. <https://doi.org/10.1111/anae.14856>
68. Al Ja'bari, A., Robertson, M., El-Boghdadly, K., & Albrecht, E. (2019). A randomised controlled trial of the pectoral nerves-2 (PECS-2) block for radical mastectomy. *Anaesthesia*, 74(10), 1277–1281. <https://doi.org/10.1111/anae.14769>
69. Urits, I., Charipova, K., Gress, K., Laughlin, P., Orhurhu, V., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2019). Expanding Role of the Erector Spinae Plane Block for Postoperative and Chronic Pain Management. *Current Pain and Headache Reports*, 23(10). doi:10.1007/s11916-019-0812-y
70. Tsui, B. C. H., Fonseca, A., Munshey, F., McFadyen, G., & Caruso, T. J. (2019). The erector spinae plane (ESP) block: A pooled review of 242 cases. *Journal of Clinical Anesthesia*, 53, 29–34. doi:10.1016/j.jclinane.2018.09.036
71. Ueshima, H., & Otake, H. (2018). Limitations of the Erector Spinae Plane (ESP) block for radical mastectomy. *Journal of clinical anesthesia*, 51, 97. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.08.013>
72. Veiga, M., Costa, D., & Brazão, I. (2018). Erector spinae plane block for radical mastectomy: A new indication? (Bloqueo en el plano del músculo erector de la columna para mastectomía radical: ¿una nueva indicación?). *Revista española de anestesiología y reanimación*, 65(2), 112–115. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.08.004>

73. Jain, K., Jaiswal, V., & Puri, A. (2018). Erector spinae plane block: Relatively new block on horizon with a wide spectrum of application - A case series. *Indian journal of anaesthesia*, 62(10), 809–813. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_263_18
74. Selvi, O., & Tulgar, S. (2019). Use of the Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block in Segmental Mastectomy. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 47(2), 158–160. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.50024>
75. Eden, C., Esses, G., Katz, D., & DeMaria, S., Jr (2018). Effects of anesthetic interventions on breast cancer behavior, cancer-related patient outcomes, and postoperative recovery. *Surgical oncology*, 27(2), 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.001>
76. Özçınar, B., Güler, S. A., Kocaman, N., Özkan, M., Güllüoğlu, B. M., & Özmen, V. (2018). Complications Associated with Loco-Regional Treatment of Breast Cancer and Their Impact on Quality-of-Life. *European journal of breast health*, 15(1), 51–58. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.4198>