



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO ABC

**“CONTROL DEL DOLOR AGUDO EN MASTECTOMÍA RADICAL CON
DIFERENTES ESQUEMAS ANALGÉSICOS TRANSOPERATORIOS”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN ESPECIALISTA EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. MARIANA GONZÁLEZ GÓMEZ

ASESORES:

DR. IGNACIO CARLOS HURTADO REYES

DRA. ADRIANA JIMÉNEZ RAMOS

Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**“CONTROL DEL DOLOR AGUDO EN MASTECTOMÍA RADICAL CON
DIFERENTES ESQUEMAS ANALGÉSICOS TRANSOPERATORIOS”**

DIRIGIDA POR:

DR. IGNACIO CARLOS HURTADO REYES

DRA. ADRIANA JIMÉNEZ RAMOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA:

DR. MARCO ANTONIO CHÁVEZ RAMÍREZ

PROFESORES ADJUNTOS DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA:

DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

DR. JAIME PABLO ORTEGA GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN:

DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez

Jefe Corporativo del Departamento de Anestesiología
Centro Médico ABC
Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Horacio Olivares Mendoza

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Jaime Pablo Ortega García

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

ÍNDICE

	CONTENIDO	PAGINA
	Abreviaturas	5
	Resumen	6
I	Introducción	8
II	Marco teórico	10
III	Planteamiento del Problema	34
IV	Pregunta de Investigación	35
V	Justificación	36
VI	Objetivos	37
VII	Hipótesis	38
VIII	Material y Métodos	39
	Tipo de Estudio	39
	Tamaño de la Muestra	39
	Población de Estudio	39
	Criterios de Inclusión	39
	Criterios de Exclusión	39
	Estrategia de Estudio	40
	Análisis Estadístico	40
	Aspectos Éticos	41
	Factibilidad del Estudio	41
	Conflicto de Intereses	41
	Cronograma de actividades	42
IX	Resultados	43
X	Discusión	53
XI	Conclusiones	55
XII	Referencias Bibliográficas	56

ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ASA	Estado físico de acuerdo a Sociedad Americana de Anestesiología
EVERA	Escala Verbal Análoga del Dolor
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
IL	Interleucina
IV	Intravenoso
SNC	Sistema Nervioso Central
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
UCPA	Unidad de Cuidados Postanestésicos

RESUMEN

Título: CONTROL DEL DOLOR AGUDO EN MASTECTOMÍA RADICAL CON DIFERENTES ESQUEMAS ANALGÉSICOS TRANSOPERATORIOS

Antecedentes: La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial. Existen múltiples fármacos analgésicos y diferentes vías de administración. Para su prescripción es necesario conocer la farmacocinética de ellos y el riesgo-beneficio que ofrecen en la modulación del dolor.

Objetivo: Evaluar los diferentes esquemas analgésicos utilizados para el control del dolor agudo postmastectomía en el Centro Médico ABC.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, en el que se incluyeron 76 pacientes sometidas a mastectomía radical del 1º de enero al 31 de diciembre del 2021. Se registraron las características clínicas (edad, ASA, peso, talla y comorbilidades), los esquemas analgésicos administrados durante el transoperatorio y en la primera hora en la UCPA.

Se evaluó con EVERA la intensidad del dolor, al ingreso y a la primera hora de estancia en UCPA para valorar la eficacia del esquema analgésico administrado.

Resultados: Se incluyeron 76 pacientes sometidas a mastectomía radical, se dividieron en dos grupos en función de su manejo analgésico: **Grupo 1 “Administración analgésica intravenosa”** y **Grupo 2 “Administración analgésica intravenosa + Bloqueo regional PEC I y II”**.

En el grupo 1 se incluyeron 46 pacientes, que recibieron en el transoperatorio por vía intravenosa un AINE o combinación de ellos: 52% clonixinato de lisina, 52% parecoxib, 15% ketorolaco, 9% Ketoprofeno, además el 100% recibió paracetamol. Como coadyuvantes se administró sulfato de magnesio, dexmedetomidina o su combinación. Al finalizar el procedimiento un 16% recibieron morfina, 7% Buprenorfina y 7% oxicodona. Los esquemas analgésicos fueron muy variables por

la combinación de fármacos: Opiode + uno, dos o tres AINEs; Opiode + uno, dos o tres AINEs + lidocaína; Opiode + dos o tres AINEs + lidocaína + coadyuvante. En la UCPA la intensidad del dolor fue: 4% sin dolor, 54% EVERA 1-3, 17% EVERA 4-6 y 25% EVERA 7-9. El 41% del grupo requirió administración analgésica de rescate. A la primera hora postoperatoria la intensidad dolorosa fue: 81% EVERA 1-3, 17% EVERA 4-6 y 2% EVERA 7-9. La eficacia analgésica al llegar a la UCPA fue de 58% y a la primera hora postoperatoria fue de 81%. En el grupo 2 integrado por 30 pacientes que además de bloqueo regional recibieron AINEs o combinación de ellos: 23% clonixinato de lisina, 53% parecoxib, 17% Ketoprofeno. El 100% recibió paracetamol. El 7% de las pacientes recibieron dexmedetomidina. Al finalizar el procedimiento un 3% recibió oxicodona. Las combinaciones analgésicos fueron: Bloqueo + opioide + un AINE; Bloqueo + opioide + uno o dos AINEs + lidocaína; Bloqueo + opioide + dos o tres AINEs + lidocaína + coadyuvante. En la UCPA la intensidad del dolor fue: 7% sin dolor, 67% EVERA 1-3, 13% EVERA 4-6 y 13% EVERA 7-9. El 27% del grupo requirió administración analgésica de rescate. A la primera hora postoperatoria la intensidad dolorosa fue: 20% sin dolor, 77% EVERA 1-3, 3% EVERA 4-6 y 0% EVERA 7-9. La eficacia analgésica al llegar a la UCPA fue de 74% y a la primera hora postoperatoria fue de 97%.

Conclusiones: En el Centro Médico ABC se administran diferentes técnicas analgésicas intravenosas o combinadas con bloqueos regionales con alta eficacia en el control del dolor postoperatorio en pacientes con cáncer de mama, sin embargo en ocasiones las combinaciones de dos o tres AINEs no están recomendadas en la literatura. La prescripción analgésica debe apegarse a protocolos específicos para evitar la sobremedicación.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia a nivel mundial y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante en las últimas tres décadas, tanto en su incidencia como en la mortalidad. De acuerdo al reporte del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud, la incidencia se ha incrementado hasta 26.1 casos por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años.^{1,2}

La importancia de la edad a la que se diagnóstica el cáncer de mama radica en las diferencias biológicas que impactan significativamente en el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, el impacto que genera su diagnóstico, ocasiona condiciones especiales sobre la percepción del dolor experimentado ante el manejo quirúrgico.³

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP por sus siglas en inglés, International Association for the Study of Pain) define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial.

El dolor por cáncer no representa una entidad clínica única y homogénea y su inadecuado manejo puede generar graves consecuencias físicas, psicoafectivas y económicas tanto para el paciente como para su entorno familiar y profesional, así como de los servicios de salud.^{3,4}

El término analgesia postoperatoria eficaz implica que la prescripción de analgesia debe ofrecer a la paciente un periodo libre de dolor y un confort suficiente, que le permita reintegrarse prontamente a su vida habitual.⁴

Entre los principios generales del manejo del dolor quirúrgico destacan: el alivio del dolor como una alta prioridad, iniciar tratamiento efectivo sin demora (ya que la intensidad del dolor es variante y variable en los diferentes periodos de tiempo), por lo que debe considerarse la flexibilidad del fármaco, así como los intervalos de tiempo a administrar de acuerdo a las necesidades de cada paciente, a su vez, se deben valorar las necesidades y la respuesta del paciente al tratamiento analgésico.

Existen múltiples fármacos analgésicos, así como diferentes vías de administración, por lo cual es necesario conocer su farmacocinética y administrarlos de acuerdo al riesgo-beneficio que ofrecen en la modulación del dolor.⁵

Está demostrado que una analgesia transoperatoria adecuada permite una recuperación óptima de los paciente y disminuye el tiempo de estancia hospitalaria.⁶

Existen diferentes protocolos de manejo analgésico transoperatorio y para su selección es necesario considerar las vías de transmisión de dolor involucradas de acuerdo al procedimiento quirúrgico realizado. Para ello el anestesiólogo deberá considerar el fármaco analgésico, la vía de administración y la dosis a administrar, así como la frecuencia de administración, con el objetivo de cumplir con los principios generales del manejo del dolor quirúrgico.^{5,6}

Esta revisión fue realizada con el objetivo de evaluar el control del dolor agudo en mastectomía radical con diferentes esquemas analgésicos transoperatorios.

II. MARCO TEÓRICO

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define dolor como: “Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial.”^{7, 8}

DOLOR QUIRÚRGICO

Los procedimientos quirúrgicos constituyen una forma de daño premeditado. La inflamación del sitio lesionado puede inducir la expresión de ciertos genes cuyo resultado es el aumento de la síntesis de receptores y la sensibilización de los nociceptores periféricos existentes. Esta condición quirúrgica provoca que la respuesta a nuevos estímulos sea exagerada, se genere hiperalgesia y se desencadene dolor a partir de un umbral menor sin ninguna función protectora, fenómeno conocido como sensibilización periférica.^{9,10}

En el caso del dolor quirúrgico, la hipersensibilización central y periférica conduce a un estado de sensibilidad postoperatoria que se extiende más allá del sitio de la lesión. El dolor postoperatorio obedece al efecto acumulativo de los estímulos dolorosos preoperatorios e intraoperatorios así como también la inflamación postoperatoria.^{9,10}

Debido a que estos fenómenos son los responsables de la inducción de la hipersensibilización central y periférica, el uso de analgesia antes, durante y después de cualquier intervención quirúrgica contribuye a minimizar la excitabilidad de las vías nociceptivas.¹¹

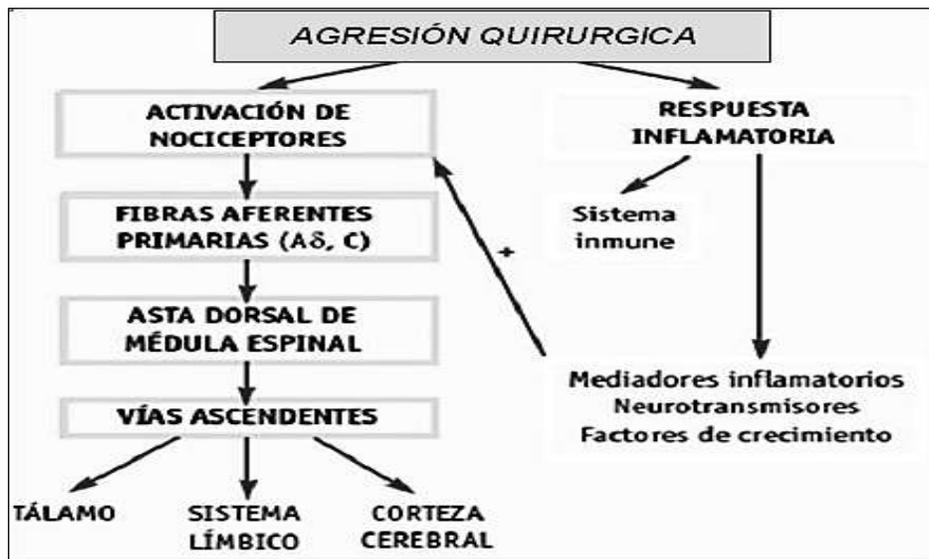
Una vez que se ha establecido el mecanismo de dolor, una dosis de analgésico es menos efectiva debido a que ya se ha instalado la hipersensibilización central. La hiperalgesia prolongada y los consecuentes espasmos musculares contribuyen a que el dolor pueda persistir durante días o semanas posteriores al procedimiento quirúrgico.⁹⁻¹¹

En los modelos de daño quirúrgico se consideran dos fases: (Figura 1)

- 1) La Fase 1 es producida por la incisión y el trauma de la cirugía.
- 2) La Fase 2 se debe a la inflamación secundaria que comienza en el momento de la incisión, hace pico en el periodo postoperatorio, y continua de manera decreciente a lo largo del periodo de cicatrización de la herida.

La sensibilización central puede iniciarse durante ambas fases.

Figura 1: MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN A LA HIPERSENSIBILIDAD POST-AGRESION



Tomada de: Guinea y Maldonado. Bases Fisiológicas de la analgesia preventiva.

Para comprender las diferentes formas de manejo del dolor es necesario entender la forma en que éste se genera.

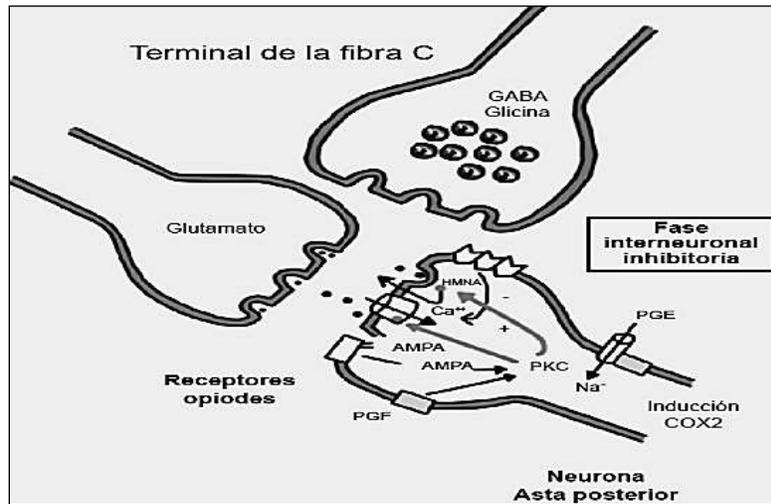
FISIOLOGÍA DEL DOLOR

ESTÍMULO NOCIVO: Se producen sustancias en el sitio de lesión que estimulan los nociceptores y disminuyen su umbral de excitación.

TRANSDUCCIÓN: ocurre a nivel del nociceptor o terminación nerviosa y es un proceso por el cual el nociceptor convierte el estímulo en un impulso eléctrico.

El nociceptor está conformado por la parte distal de las fibras nerviosas A, B y C y es activado por potasio, serotonina, bradicininas e histamina y sensibilizado por prostaglandinas, sustancia P y leucotrienos. (Figura 2)

Fig. 2 NOCICEPTORES



Tomada de: Guinea y Maldonado. Bases Fisiológicas de la analgesia preventiva

TRANSMISION NOCICEPTIVA

La lesión tisular, da lugar a un dolor nociceptivo-inflamatorio, que libera sustancias algógenas que activan receptores periféricos del dolor, situados en la primera neurona sensorial o aferente primaria. ^{12,13}

Una vez activada, la neurona transmite la información nociceptiva al asta posterior de la médula, donde hace sinapsis con la segunda neurona o neurona de segundo orden; a este nivel, también pueden existir sinapsis con interneuronas intrínsecas espinales en el asta dorsal medular. Las neuronas de segundo orden proyectan principalmente al tálamo (mediante los haces espino-talámicos) y de allí envían la información a la corteza sensitiva a través de las neuronas tálamo-corticales. (Figura3) ^{12,13}

Fig. 3 ESQUEMA GENERAL DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR

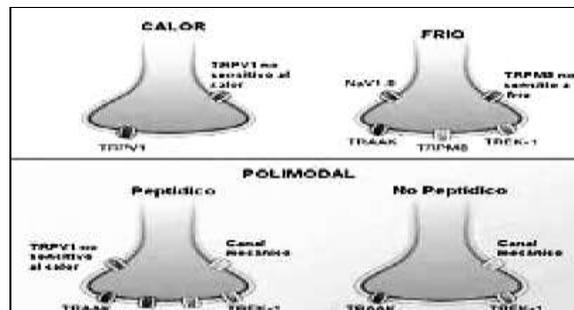


Tomada de: Guinea y Maldonado. Bases Fisiológicas de la analgesia preventiva

NOCICEPTORES

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de las neuronas aferentes primarias A, B y C. En los tejidos somáticos superficiales existe una mayor densidad de nociceptores que en los tejidos somáticos profundos. La elevada densidad de nociceptores de la piel permite la localización exacta del estímulo doloroso, mientras que en los músculos y huesos la localización es menos precisa debido a la menor densidad de los mismos. Los estímulos que activan los nociceptores pueden ser tipo mecánico, térmico y químico, en relación a la capacidad de activación por uno o más tipos de estímulos. (Figura 4)¹⁴

Fig. 4 TERMINACIONES UNIMODALES Y POLIMODALES



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anesth Clin North America 2015

La activación de estos nociceptores de las neuronas aferentes primarias inicia la transmisión de la señal dolorosa hacia centros superiores del sistema nervioso central.^{14,15}

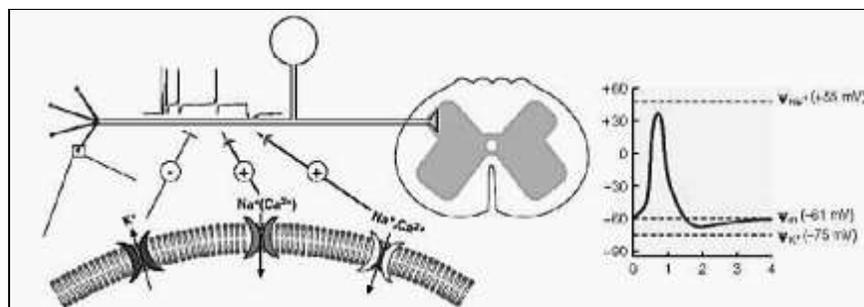
NEURONAS AFERENTES SENSORIALES PRIMARIAS

Son células nerviosas que tienen el cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal.

La terminación periférica es un axón de gran longitud que capta los estímulos de dolor (nociceptores), mientras que la rama central termina en el asta dorsal de la médula espinal donde hace sinapsis con las neuronas de segundo orden. Las neuronas sensitivas aferentes se clasifican según su diámetro. En todas las fibras la transmisión del impulso nervioso se realiza por la sucesiva despolarización de la membrana neuronal.¹⁴⁻¹⁶

La activación de los nociceptores periféricos induce la despolarización neuronal y la transmisión de la señal al asta dorsal de la medula espinal. El proceso de despolarización es rápido; el cambio de polaridad en la neurona está determinado por la rápida entrada de sodio y en la fase final de la despolarización por la apertura de canales de potasio y salida del ion al espacio extraneuronal. En la fase de repolarización neuronal, los iones retornan a su situación basal, con predominio de sodio extracelular y potasio intracelular. (Figura 5)¹⁶

Fig. 5 TRASMISIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anest Clin North America 2015

En algunos tipos de dolor se ha demostrado que la intervención de esta apertura de canales de sodio, así como su sobreexpresión y excitación puede originar estímulos

redundantes, produciendo dolor neuropático. Los canales de potasio pueden inducir a una hiperpolarización membranal, algunos fármacos pueden modificar su función e inducir múltiples efectos.^{17,18}

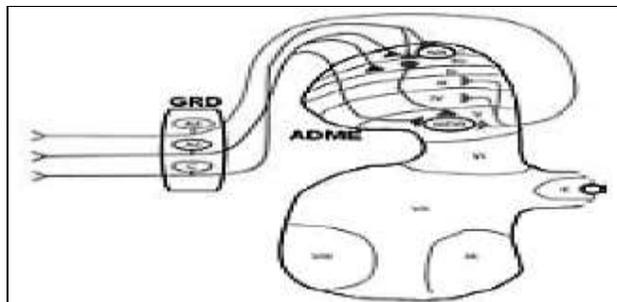
Los canales de calcio son una estructura compleja, formados por varias subunidades. La presencia de la subunidad alfa en la membrana presináptica neuronal abre el canal, permitiendo el paso del ion calcio al espacio intracelular y como consecuencia se abren las vesículas que contienen los neurotransmisores liberándose a la hendidura sináptica lo que permite la transmisión a la segunda neurona.¹⁸

El bloqueo de estos receptores produce un efecto anti-hiperalgésico/antinociceptivo. Se considera que producen analgesia al reducir la liberación de transmisores excitatorios.^{19,20}

ASTA DORSAL DE LA MÉDULA ESPINAL

Las terminaciones centrales de las neuronas aferentes sensoriales primarias, hacen sinapsis en el asta dorsal de la medula espinal, en las láminas de Rexed I-II-V. La mayor parte de las fibras nociceptivas A delta y C hacen sinapsis predominantemente en las láminas I-II y el resto en láminas más profundas, las fibras A beta hacen sinapsis en las láminas III-V. (Figura 6)^{21,22}

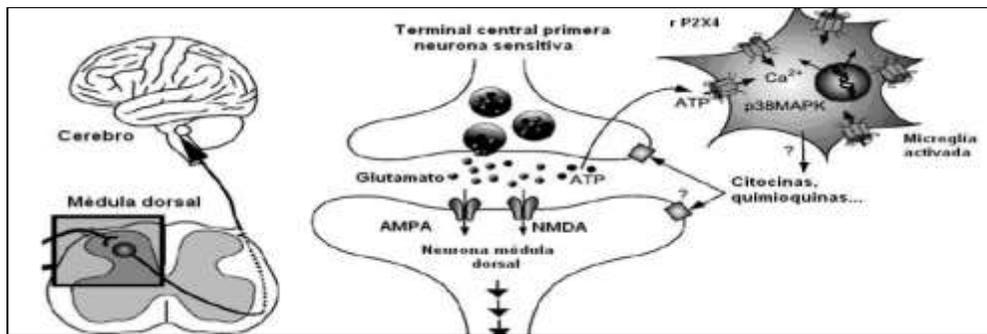
Fig. 6 SINAPSIS DE LOS NOCICEPTORES EN EL ASTA DORSAL DE LA MÉDULA ESPINAL



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anest Clin North America 2015

Las neuronas espinales o de segundo orden son de varios tipos, entre los que destacan: las neuronas específicas nociceptivas, las propioceptivas que reciben estímulos sensitivos no dolorosos y las neuronas de rango dinámico que reciben estímulos de los tres tipos de fibras y transmiten estímulos tanto no-nociceptivos (táctiles) como nociceptivos, calor y químicos. Existen interneuronas de tipo excitatorio que liberan glutamato e inhibitorias que liberan ácido gamma amino butírico y péptidos opioides endógenos. La activación glial favorece la transmisión nociceptiva espinal, mediante la liberación de citocinas y otras sustancias autógenas.²² (Figura 7)

Fig. 7 CÉLULAS GLIALES DEL ASTA DORSAL DE LA MÉDULA ESPINAL



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anesth Clin North America 2015

Los neurotransmisores, son sustancias químicas liberadas en la hendidura sináptica, activan grupos proteicos específicos postsinápticos denominados receptores, que inician nuevos potenciales de acción. El glutamato que es liberado en la hendidura sináptica es el principal neurotransmisor excitatorio. En la transmisión nociceptiva participa la glicina, la sustancia P, el trifosfato de adenosina, el óxido nítrico y la colecistocinina. La sustancia P es un péptido de cadena corta con múltiples localizaciones y entre sus funciones es la transmisión del dolor. En ausencia de estímulos sus niveles espinales son bajos.^{22,23}

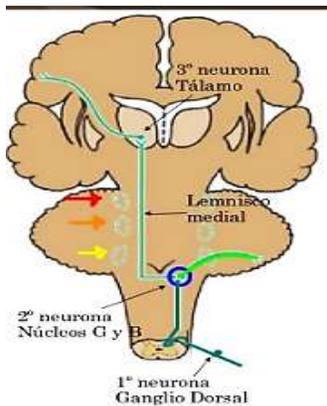
El ácido gamma amino butírico y la glicina, son neurotransmisores que inhiben la propagación de estímulos dolorosos, actúan en los receptores gabaérgicos. Las

terminaciones centrales de las neuronas aferentes primarias y las neuronas espinales expresan receptores opioides, predominantemente del tipo Mu que ejercen una modulación inhibitoria en la transmisión del dolor.²³

PROYECCIONES ESPINALES A CENTROS SUPERIORES

Las neuronas espinales de segundo orden envían información a centros supraespinales, mediante fibras o tractos nerviosos, la mayor parte de las fibras ascendentes decusan al lado contralateral ascendiendo por el cuadrante anterolateral. (Figura 8)

Fig. 8 VÍAS ASCENDENTES



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anest Clin North America 2015

El fascículo espino talámico es la vía más importante de proyección supraespinal, sus fibras decusan al lado contralateral. Tiene su origen principalmente en neuronas de la lámina I y el fascículo espino talámico anterior por las fibras que se originan en las láminas III-V. Ambos proyectan a varios núcleos talámicos ventrales y laterales. Posteriormente proyectan a la corteza somatosensitiva informando la localización, modalidad e intensidad del estímulo doloroso.²²⁻²⁴

Proyecciones espino bulbares: son haces que proceden en su mayor parte de la lámina I y en pequeña cantidad de la IV-VI, hacen sinapsis en la sustancia gris periacueductal, por influencia del área límbica procesan componentes emocionales y afectivos del dolor, expresándose como temor y ansiedad.^{24,25}

Fascículo espino-reticular proyecta principalmente al tálamo ventro-medial y al tronco encefálico, relacionado con los reflejos vegetativos y conductuales.

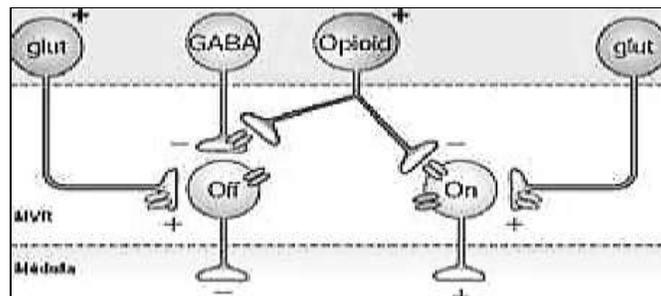
Haz espino-hipotalámico no hace sinapsis en la formación reticular, lleva información al hipotálamo sobre aspectos emocionales de distintas zonas del organismo, como piel, labios, órganos sexuales, lengua, intestino y vasos intracraneales.²⁵

Desde centros superiores como el tálamo, la información nociceptiva es transmitida a la corteza cerebral, en especial a la ínsula, el córtex singular anterior, la corteza prefrontal y las áreas somatosensoriales primarias y secundaria. El conjunto somatosensitivo descrito se ha llamado “Matriz del Dolor”²⁴⁻²⁶

MODULACIÓN DEL DOLOR

La sustancia gris periacueductal proyecta a la médula indirectamente a través de la médula ventromedial rostral y de allí directamente al asta dorsal de la médula espinal donde puede facilitar o inhibir la transmisión nociceptiva. Las neuronas de conexión entre ambas partes son “on” que permiten la transmisión nociceptiva y el reflejo nociceptor de retirada y células “off” que al activarse inhiben la transmisión del dolor. Ambos grupos celulares actúan en forma independiente nunca simultáneamente. En presencia de una lesión inflamatoria las células “on” se activan. Los opioides activan las células “off” que inhiben la transmisión dolorosa.^{26,27} (Figura 9)

Fig. 9 ACCIÓN DE OPIOIDES



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anest Clin North America 2015

VÍAS SEROTONINERGICAS

Se acepta que las fibras descendentes serotoninérgicas liberan 5-HT que al unirse a los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ ejercen modulación inhibitoria de la nocicepción,

mientras que al unirse a los receptores 5-HT₃ facilitarían la nocicepción. Si bien estas vías no participan tan activamente en el dolor agudo, sí participan en la persistencia del dolor y su cronicidad.^{27,28}

VÍAS NORADRENÉRGICAS

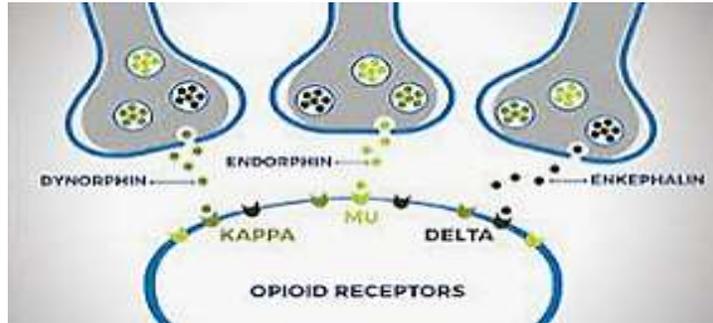
Constituido por un complejo sistema neuronal presente en encéfalo, donde existen siete grupos neuronales A1-A7, médula y sistema nervioso periférico. Las células noradrenérgicas de las áreas pontinas ventrolateral, lateral y del locus cerúleo son el origen del sistema noradrenérgico modulador descendente. En estas células, la dopamina por acción de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, se transforma rápidamente en noradrenalina que es el principal transmisor del sistema noradrenérgico y participa en la modulación inhibitoria de la transmisión nociceptiva. La acción moduladora nociceptiva del sistema noradrenérgico se debe a la activación de los receptores alfa adrenérgicos, receptores acoplados a proteínas G. La activación de estos receptores inhibe la apertura de los canales de calcio e inducen la hiperpolarización neuronal debido a la salida de potasio.²⁵⁻²⁷

SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO

Es el principal mecanismo fisiológico de modulación inhibitoria de la transmisión nociceptiva, ampliamente distribuido en el organismo, además de modular el dolor, participa en múltiples funciones fisiológicas. Este sistema tiene gran importancia en el tratamiento farmacológico del dolor, puesto que su activación mediante opioides exógenos induce analgesia importante.²⁶

Está formado por péptidos opioides endógenos y receptores opioides. Los opioides endógenos se sintetizan a partir de proteínas precursoras del SNC y periférico. Existen cuatro familias genéticamente diferenciadas, los más representativos son las endorfinas, encefalinas, dinorfirinas y la nociceptina. Las endorfinas tienen gran afinidad por los receptores mu, mientras que las encefalinas y la dinorfina tienen una mayor afinidad por los receptores delta y kappa respectivamente. Los estímulos nociceptivos inducen la liberación de opioides endógenos que inhiben el dolor a nivel central y periférico. (Figura 10)^{27,28}

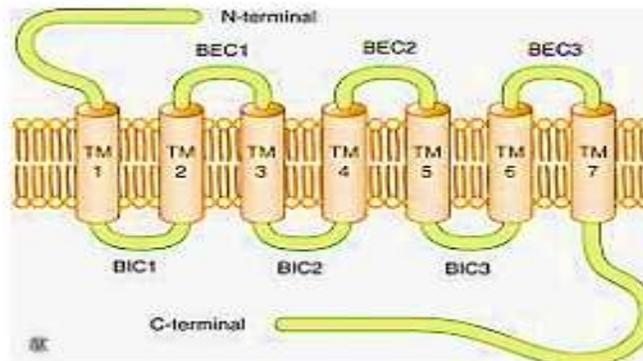
Fig. 10 LIBERACIÓN DE OPIOIDES ENDÓGENOS



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anest Clin North America 2015

La lesión tisular expone mayor número de receptores opioides, por ello se considera que la aplicación de opioides exógenos sobre la lesión puede disminuir la intensidad dolorosa experimentada.^{27,28} Los receptores opioides en cerebro se expresan en el locus cerúleo, la sustancia gris periacueductal, los núcleos putamen y caudado, así como en las amígdalas cerebrales, también se expresan en el tálamo, la corteza prefrontal, el área cíngulada, los ganglios basales y el cerebelo. Por lo general los receptores opioides se encuentran con mayor densidad en las estructuras mediales que en las laterales. Estos receptores pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G.²⁸ (Figura 11)

Fig. 11 ESTRUCTURA DEL RECEPTOR OPIOIDE



Tomada de: Mechanisms of incisional pain. Anest Clin North America 2015

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Clasificación del dolor por su duración: ^{29,30}

Dolor agudo: una respuesta normal, fisiológica y predecible del organismo frente a una agresión química, física o traumática. Por tanto, es aquel que persiste mientras dura el proceso de curación o cicatrización de los tejidos.

Dolor Crónico: un dolor cuya duración excede de 3 ó 6 meses. Surge desde el momento de la agresión tisular, persistiendo en el tiempo más allá de la reparación tisular.

Clasificación del dolor por su fisiopatología ^{29,30}

Dolor nociceptivo: resulta de la actividad en vías neuronales, secundaria a estímulos reales o estímulos que podrían potencialmente dañar el tejido.

Somático: aquel cuyo origen es la información nociceptiva procedente de cualquier tejido que constituye la estructura del cuerpo. Estos tejidos son: huesos, músculos, articulaciones, ligamentos y tendones de la columna, tronco y extremidades. Incluye todos los dolores procedentes de estructuras no viscerales del cuerpo.

Visceral: proviene de órganos internos como el corazón y grandes vasos, los pulmones, las vías respiratorias, el aparato digestivo, el hígado, vesícula biliar, órganos urológicos, como riñones y vías excretoras, y el aparato reproductor. No siempre se asocia a estímulos nocivos o agresivos. Suele ser difuso y estar mal localizado, puede ser referido a otras localizaciones, puede desencadenar respuestas reflejas vegetativas y motoras.

Dolor neuropático: aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Es una descripción clínica que requiere la presencia de una enfermedad o lesión demostrable. Dependiendo de la localización de la lesión en el sistema nervioso, se puede clasificar en dolor neuropático central o periférico.

Dolor nociplástico: surge del procesamiento anormal de las señales de dolor sin ninguna evidencia clara de daño tisular o patología discreta que involucre el sistema

somatosensorial. Anteriormente se conocía como síndromes de dolor funcional, incluye estados de dolor como fibromialgia, síndrome del intestino irritable, entre otros.

Clasificación del dolor por su etiología: ^{29,30}

Dolor oncológico: es un síntoma complejo, que cambia a lo largo del tiempo y que es el resultado final de varios mecanismos de dolor. Abarca mecanismos inflamatorios, neuropáticos, isquémicos y compresivos en diversos lugares. Puede ser secundario a enfermedad por invasión y compresión de estructuras, tratamientos aplicados para el proceso oncológico (cirugía, quimioterapia y radioterapia), efectos de la enfermedad, secundario a comorbilidades, relacionadas con la edad. Puede tener componente emocional, incluida la ansiedad y la depresión así como también un componente social, que incluye el soporte que el paciente recibe por parte de su entorno.

Dolor no oncológico: dolor no maligno o benigno e incluye todos aquellos dolores que no son secundarios a un proceso oncológico o a sus tratamientos.

Clasificación del dolor por su intensidad: ^{29,30}

Evaluado a través de escalas pudiendo clasificarse en leve, moderado y severo.

ANATOMÍA DE LA MAMA

Las mamas están situadas en la parte anterosuperior del pecho, delante de los músculos pectorales mayor y menor, en el espacio comprendido entre la tercera y la séptima costillas. Profundamente, la región mamaria se detiene en la fascia superficial de la pared torácica anterior cubriendo al pectoral mayor, poniéndose en contacto con la pared interna del hueco axilar, con las digitaciones del serrato mayor, cubierto por su aponeurosis. Por encima, la mama está fijada a la dermis por los ligamentos suspensorios de Cooper. Una proyección lateral de la glándula, la denominada cola axilar de Spencer, se extiende hacia el interior de la axila. ³¹

Al nacer las mamas miden 8.10 mm de diámetro, en la pubertad experimentan un crecimiento súbito, hasta su desarrollo perfecto, midiendo 10-11 cm. de altura por

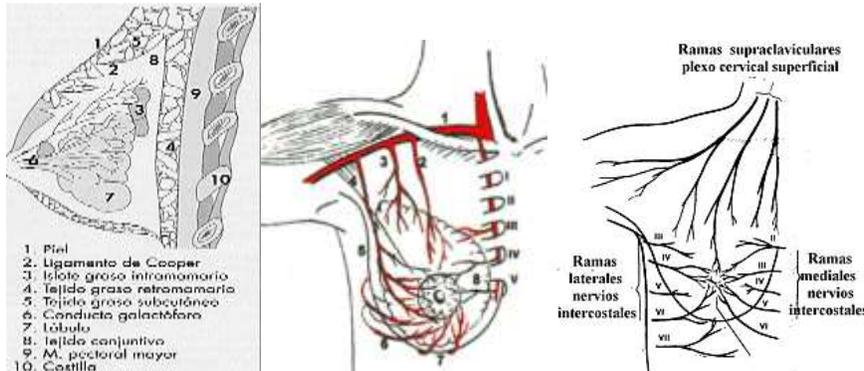
12-13 cm. de ancho y 5-6 cm. de espesor. El peso varía con su volumen. En la mujer adulta, este peso oscila entre 400-500 gr, puede llegar hasta 800-900 gr.

La irrigación arterial es a través de las ramas perforantes de la arteria mamaria interna en sus cuadrantes internos y de las ramas de las arterias intercostales. En menor medida, contribuyen ramas de las arterias toracoacromial, subescapular y toracodorsal en los cuadrantes externos.³¹

Las venas forman un sistema superficial en el tejido adiposo subcutáneo, existiendo además un sistema profundo que acompaña a las arterias y se reúnen detrás del pezón formando el plexo venoso areolar. Este plexo drena en la vena mamaria interna.³¹

La superficie cutánea de la mama está inervada por los 6 primeros nervios intercostales y por la rama supraclavicular del plexo cervical superficial. La glándula recibe su inervación de los 4º, 5º y 6º nervios intercostales.³¹

La mama, anatomía, irrigación arterial e inervación



Geddes D. Anatomía de la glándula mamaria humana: estado actual del conocimiento. Clinical Anatomy 00:000–000 (2012)

El drenaje linfático se hace desde el plexo superficial al plexo profundo y a los ganglios linfáticos axilares y de la cadena mamaria interna (ganglios mediastínicos e intercostales).^{31,32}

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

Las técnicas quirúrgicas más utilizadas son:

Mastectomía Radical: resección sistematizada en bloque de la mama con inclusión de los músculos pectorales mayor y menor, así como los linfáticos regionales. Este manejo va dirigido a la prevención de las recidivas locales y regionales de la enfermedad. Se basa en los principios: Resección amplia de la piel cubriendo el defecto con injertos, resección sistemática de ambos músculos pectorales, vaciamiento axilar de rutina (niveles I a III), resección de todos los tejidos en bloque, extirpando lo más ampliamente posible hacia todas las direcciones del crecimiento. Está indicada en la recidiva local después de un procedimiento conservador, en presencia de compromiso regional o sin él cuando la enfermedad compromete el músculo pectoral.³³

Mastectomía Radical Modificada: se define como una cirugía de extirpación completa de la mama que incluye el tumor, la piel circundante y los ganglios axilares pero conservando los músculos pectorales o al menos el mayor. La extirpación de la mama se efectúa de arriba hacia abajo e incluye la aponeurosis del pectoral mayor, la mama, la piel circundante y la aponeurosis deben resecarse en bloque, la resección del pectoral menor se logra una mejor exposición del nivel III de los ganglios de la axila y una completa visión de la vena axilar en todo su recorrido, el vaciamiento axilar es igual que en la mastectomía radical.³³

Mastectomía simple: se diferencia de las anteriores en que no se realiza el vaciamiento axilar.

Lumpectomía: (Mastectomía segmentaria o sectorial, tioletomía) es la forma más común de cirugía con conservación de la mama, se realiza una incisión curvilínea siguiendo las líneas de Langer, algunos prefieren las verticales o radiadas, no se extirpa la piel sobre la lesión, salvo cuando es muy superficial, se realiza una extirpación completa del tumor rodeado de tejido mamario o subcutáneo evaluando macroscópicamente los márgenes.³³

Cuadrantectomía: Requiere la extirpación de la neoplasia a través de una incisión radiada de los tumores T1 con un manguito de tejido normal, piel y aponeurosis del pectoral alrededor del tumor.³³

Biopsias: Las lesiones mamarias pueden ser clínicas o subclínicas (palpables o no), las biopsias de estas lesiones pueden ser a su vez por vía percutánea o por escisión utilizada en lesiones que no pueden detectarse con estudios de imagen, en casos de discordancia entre la biopsia percutánea y la imagen, y en lesiones altamente sospechosas de ser compatibles con fibroadenomas.

Biopsia de ganglio centinela y cadena mamaria interna (CMI): su utilidad es la verdadera estadificación axilar, evaluar el pronóstico y el tratamiento. En lo referente a la técnica del ganglio centinela el método combinado (colorante/radiocoloide) permite mayor tasa de identificación. No existen contraindicaciones para realizar en pacientes con cirugías mamarias y axilares previas.³³

DOLOR AGUDO EN CÁNCER DE MAMA

Existen cuatro factores asociados al dolor postoperatorio en cáncer de mama:

- 1) **Dolor preoperatorio:** una cuarta parte de las pacientes refieren dolor en la mama o axila, se sugiere que los genes que regulan las citosinas pro y antiinflamatorias tienen un papel importante para su desarrollo. Se considera que previo a la cirugía de mama ya se encuentra involucrada la liberación de mediadores alogénicos desde el tumor, daño perineural por el cáncer e inflamación asociada a lesión tisular después de una biopsia de mama. Esta lesión tisular se asocia a liberación de citosinas proinflamatorias como IL-1, TNF- α , que resulta en dolor de tipo inflamatorio.^{34,35}
- 2) **Edad:** Las mujeres jóvenes reportan mayor experiencia dolorosa, se considera que en ellas se puede encontrar una tumoración de mayor tamaño, peor grado histológico, receptores tumorales negativos a estrógenos, disminución en la tolerancia al dolor debido a la edad, así como también diferentes mecanismos psicológicos.^{36,37}
- 3) **Tipo de cirugía:** La exploración y disección de nódulos linfáticos axilares genera un mayor riesgo en el desarrollo de dolor postoperatorio más severo,

debiendo recordar que la extirpación axilar de los ganglios eleva el surgimiento de linfaedema en brazo. También puede haber daño del nervio intercostobraquial.³⁸

- 4) **Ansiedad.** Los altos niveles de ansiedad preoperatoria y distrés psicológico pueden elevar la intensidad del dolor postoperatorio. La respuesta psicológica afecta el comportamiento fisiológico alterando la percepción de la intensidad dolorosa postoperatoria.³⁹

Un mal control del dolor postoperatorio en la cirugía del cáncer de mama puede llevar a la paciente a generar dolor crónico, de ahí la importancia de utilizar una adecuada medicación analgésica preventiva, transoperatoria y postoperatoria.³⁹

TERAPIA ANALGÉSICA EN CANCER DE MAMA

Esquemas de manejo del dolor agudo postoperatorio en pacientes sometidas a cirugía por cáncer de mama:

Terapia analgésica preventiva:

La analgesia preventiva es un tratamiento antinociceptivo que tiene como objetivo prevenir el establecimiento del procesamiento alterado de las aferencias sensitivas del estímulo dañino, generado por la incisión quirúrgica y el procedimiento quirúrgico como los desencadenantes de la sensibilización central. La incisión quirúrgica induce hiperalgesia, que puede contribuir a dolor persistente después de la cirugía. Generalmente esta terapia se enfoca al manejo analgésico multimodal, pudiendo prescribir analgésicos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos opioides, sin embargo los resultados son muy variables.³⁹

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs son fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, comparten acciones terapéuticas y efectos colaterales, sin embargo difieren en la importancia de las propiedades

farmacológicas, ya que en cada uno de ellos predomina alguna de sus propiedades farmacológicas.⁴⁰

AINEs	DERIVADOS DE	EFFECTOS SECUNDARIOS
Metamizol Sódico	Pirazolonas	Digestivos, hepáticos y hematológicos
Ibuprofeno	Ácido propinoico	Digestivos, renales y hematológicos
Naproxeno	Ácido propinoico	Digestivos, renales, y hematológicos
Diclofenaco	Ácido acético	Digestivos, hepáticos renales, y hematológicos
Nimesulida	Sulfonamida	Digestivos, hepáticos renales, y hematológicos
Ketorolaco	Ácido acético	Digestivos, renales, y hematológicos

Para la selección de un AINE deben considerarse varios factores, incluyendo su potencia, selectividad por las isoformas COX-1 y COX-2, propiedades farmacocinéticas, interacciones farmacológicas, tolerancia y seguridad.⁴⁰

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los analgésicos opioides son un grupo de fármacos con afinidad selectiva por los receptores opioides. La activación de dichos receptores por los opioides provoca analgesia de elevada intensidad sobre el SNC: Reducen la intensidad de las señales de dolor que llegan al cerebro, afectan a las áreas del cerebro que controlan las emociones, lo que disminuye los efectos del estímulo doloroso. Cuando se administra el impacto suprafisiológico que generan induce cambios neuroadaptativos que implica dos hechos fundamentales: respuesta de desensibilización y regulación descendente de los receptores opioides, asociada a fenómenos de hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Así también aparición de nuevas conexiones sinápticas en el sistema glutamérgico NMDA, que se manifiesta con un menor control inhibitorio sobre las conductas compulsivas. Dejan una huella persistente en la memoria motivacional de sus efectos de refuerzo.⁴¹

OPIOIDE	RELACIÓN CON EL RECEPTOR		EFECTOS SECUNDARIOS
Morfina, Meperidina, Fentanilo, Oxycodona, Hidromorfona, Metadona, Heroína	Agonista Puro	Afinidad por receptores μ y con actividad intrínseca. Desencadena una respuesta biológica máxima.	Náusea y vómito, depresión respiratoria, estreñimiento, retención urinaria.
Buprenorfina	Agonista parcial	Menor actividad intrínseca que los puros, pudiendo comportarse como antagonista en presencia de estos. No desencadena una respuesta biológica máxima y puede comportarse como antagonista.	Náusea y vómito, depresión respiratoria, estreñimiento, prurito, retención urinaria.
Pentazocina, Nalbufina, Butorfanol	Agonistas-Antagonistas	Activan un receptor y bloquean otro. Generalmente tienen actividad agonista sobre los receptores κ , pero ejercen un efecto antagonista sobre los receptores μ .	Náusea y vómito, depresión respiratoria, estreñimiento.
Naloxona, naltrexona	Antagonistas	Gran afinidad por los receptores μ , pero sin actividad intrínseca. Bloquean los receptores opioides impidiendo que los agonistas se unan a ellos.	Náusea y vómito, depresión respiratoria, arritmias.
Tramadol (sistema serotoninérgico) Tapentadol (sistema noradrenérgico)	Opioides Atípicos		Náusea y vómito, estreñimiento, xerostomía, convulsiones.

La afinidad por los receptores es relativa. La analgesia es dosis-dependiente y la respuesta a los agonistas no tiene efecto techo. Los efectos indeseables limitan el incremento de dosis. Su índice terapéutico es relativamente pequeño por lo que un ligero incremento en la analgesia puede generar depresión respiratoria. La administración con otros depresores del sistema nervioso central favorece la sedación, depresión respiratoria, hipotensión y constipación.⁴¹

SINERGIA FARMACOLÓGICA APLICADA A LA ANALGESIA

En este apartado es de importancia definir dos términos:⁴²

Sinergismo: ante la administración conjunta de dos o más fármacos, se busca que se potencialicen entre ambos, es decir el efecto es superior a la suma de los efectos de cada fármaco implicado.

Antagonismo: se produce una reducción o anulación del efecto entre los fármacos, debido a la interacción.

La elección de una determinada combinación farmacológica para el tratamiento del dolor bastaría con unir moléculas con mecanismos analgésicos efectivos y diferentes, sin embargo es importante que estos fármacos no compitan metabólicamente, que su farmacodinamia sea compatible y que la acción analgésica de ambos se sume.⁴²

La sinergia farmacológica tras la administración conjunta de 2 moléculas implica que el efecto resultante supera la simple suma del efecto de los 2 fármacos cuando se aplican aisladamente. La sinergia potencia la efectividad de la mezcla y permite utilizar dosis menores de cada fármaco sin disminuir la eficacia, mejorando así la seguridad.⁴²

En analgesia, el concepto del balance adecuado entre efectividad y seguridad es primordial, el confort se evalúa teniendo en cuenta la combinación entre eficacia analgésica y la ausencia o mínima presencia de efectos secundarios.

La búsqueda de las dosis mínimas eficaces de cada fármaco es una premisa necesaria para plantear una combinación de dosis idónea.⁴²

COADYUVANTES ANALGÉSICOS

Coadyuvante analgésico: es definido como fármaco que al ser administrado en conjunto con un fármaco analgésico convencional contribuye a disminuir el dolor a través de otros mecanismos. Entre los más utilizados son corticoides, ketamina, lidocaína, sulfato de magnesio, clonidina, dexmedetomidina, entre otros.

Ketamina: fármaco derivado de la fenciclidina, con múltiples mecanismos de acción, el más reconocido es el bloqueo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que se distribuye por el cerebro y la médula espinal, jugando un papel importante en el desarrollo y perpetuación del dolor. Otros mecanismos son representados por la interacción de esta molécula con otros receptores, dentro de los que destacan: el agonismo en los receptores opioides mu y kappa, receptor ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4- isoxazolpropiónico (AMPA), ácido γ -aminobutírico (GABA) y receptores

colinérgicos, el incremento en la inhibición de la recaptura de serotonina y dopamina, y el antagonismo en canales de potasio, calcio y sodio.⁴⁴

Lidocaína: anestésico local que ha sido utilizado en el transoperatorio y en el postoperatorio como parte del abordaje multimodal, con efecto analgésico comprobado en el postoperatorio de cirugías abdominales y pélvicas respectivamente. Además de la acción analgésica, los anestésicos locales tienen una acción antiinflamatoria, justificando así el uso de la lidocaína intravenosa para modular la respuesta inflamatoria proveniente del dolor postoperatorio. Disminuye la necesidad de utilización de opiáceos en el postoperatorio, disminuyendo la intensidad del dolor en las primeras 24 horas.⁴⁵

Sulfato de Magnesio: Es el segundo catión intracelular más abundante en el organismo después del potasio. Posee 3 funciones básicas: metabolismo energético, paso de iones transmembrana y activación de numerosas enzimas, es antagonista del receptor NMDA principal neurotransmisor excitatorio, lo que explica el efecto sedante que genera y la modulación analgésica, a nivel medular bloquea las vías de dolor dependientes del glutamato, es antagonista del calcio por lo que genera relajación de la musculatura lisa.⁴⁶

ANESTESIA REGIONAL

El uso de bloqueos de nervio, plexos o cordones nerviosos periféricos como técnica de analgesia postoperatoria no es tan extendido, a pesar de que se ha mostrado su utilidad. El bloqueo del nervio del territorio donde ocurre la nocicepción (o la mayor parte de ella) es el método más efectivo de obtener analgesia.⁴⁷

Estos bloqueos se pueden realizar con un anestésico local de larga duración, buscando su efecto más allá del acto quirúrgico o mantenerse en el tiempo con un catéter situado cerca del nervio a bloquear.⁴⁷

Bloqueos regionales en cirugía de mama:

La infiltración regional de agentes anestésicos puede generar una adecuada analgesia, disminuyendo la morbilidad perioperatoria. Entre estos bloqueos se pueden mencionar: ⁴⁷

Bloqueo torácico paravertebral se ha asociado con una recuperación más rápida y menos dolor postoperatorio, así como menor requerimiento de analgésicos transoperatorios. Existen algunos reportes en que este bloqueo generó un incremento significativo en los niveles de IL-10, que inhibe la producción de citosinas proinflamatorias y promueve la actividad antitumoral y antimetastásica. ^{47,48}

Bloqueo del nervio pectoral se puede realizar antes de la cirugía, bloquea los nervios pectorales lateral y medial, ramas del plexo braquial y responsables de la innervación motora de los músculos pectoral mayor y menor. Provee analgesia a la parte interna de la mama, a las ramas intercostobraquial y cutánea lateral de los nervios intercostales, al nervio cutáneo medial del brazo y a los nervios torácico largo y toracodorsal. ^{47,48}

Bloqueo del plano transverso torácico bloquea múltiples ramas anteriores de los nervios intercostales que dominan la región mamaria interna. ^{47,48}

Bloqueo de las ramas cutáneas laterales de los nervios intercostales (BRILMA) es un bloqueo interfascial descrito por primera vez en el 2012 para analgesia en pacientes sometidas a cirugía de mama no reconstructiva. Con esta técnica se consigue el bloqueo de las ramas cutáneas laterales y anteriores de los nervios intercostales que proporcionan innervación a la mama. El fundamento de este bloqueo consiste en depositar el anestésico local entre la cara medial del músculo serrato anterior y el músculo intercostal externo (espacio tóraco dentado). Este bloqueo debe ser realizado siempre bajo visión ecográfica no hay referencias en la anatomía de superficie para su ejecución, y además la ultrasonografía nos permite ver en tiempo real el depósito de anestésico local correctamente en el plano

neurovascular. Es una técnica superficial, de dificultad intermedia, que puede ser realizada con seguridad bajo sedación o después de inducida la anestesia general.

Bloqueos Interpectorales: (PEC I y II) Es un bloqueo interfascial, entre la fascia pectoral y la fascia clavipectoral, es decir, entre el pectoral mayor y pectoral menor. Se recomienda la administración de anestésico local alejado de la arteria acromiotorácica y fragmentar la dosis total con aspiraciones continuas cada 5 ml.

47,48

Abordaje coracoideo: se coloca el ultrasonido justo debajo de la clavícula, medial a la apófisis coracoides, a nivel infra clavicular. En la imagen ecográfica se observan dos planos musculares por debajo del tejido celular subcutáneo, el más superficial corresponde al músculo pectoral mayor y, por debajo, el músculo pectoral menor. En el plano más profundo de la imagen, por debajo del músculo pectoral menor, se puede identificar vena y arteria axilar. Introduciendo la aguja por el borde superior de la sonda, en un ángulo de 45°, en dirección a la línea hiperecogénica que se encuentra entre los dos músculos pectorales. 47,48

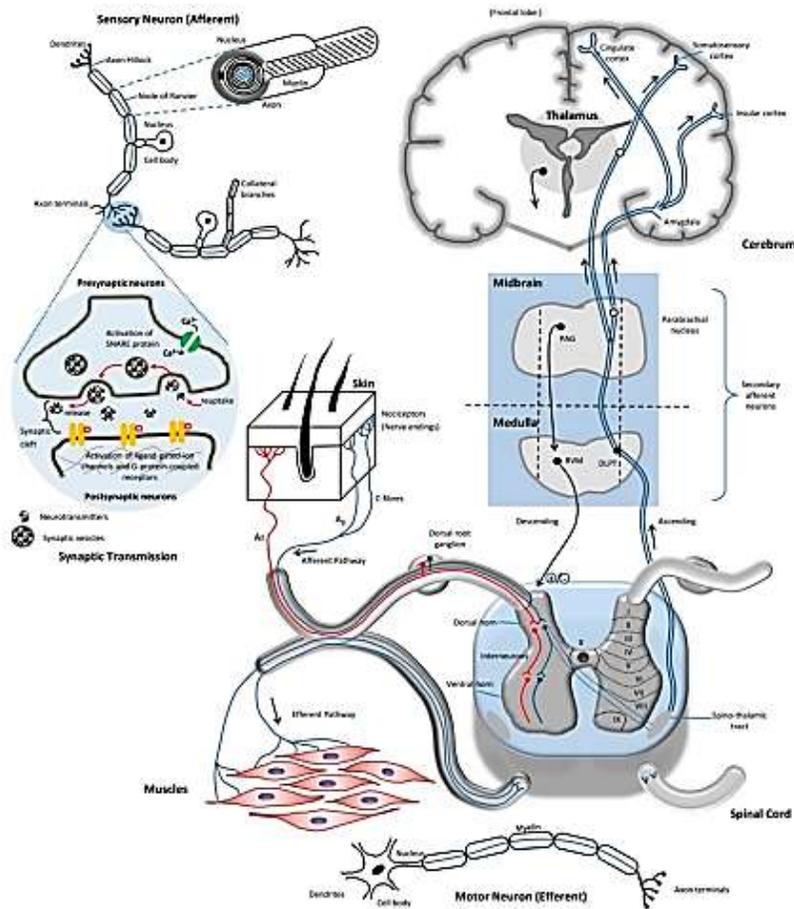
Abordaje infra clavicular: Colocando la sonda de ultrasonido por debajo del tercio externo de la clavícula, ligeramente oblicua al eje del cuerpo o bien paralela a la clavícula a nivel del segundo espacio intercostal. En la imagen ecográfica se pueden identificar el tejido celular subcutáneo y por debajo ambos músculos pectorales recubiertos por sus respectivas fascias. A este nivel utilizaremos el doppler para identificar a la arteria acromiotorácica que se dispone medial al NPL. En un plano más profundo podemos observar las costillas mediante una imagen hiperecoica con sombra acústica inferior y entre ellas los músculos intercostales. 47,48

Se puede identificar la pleura como una imagen hiperecoica entre las costillas, se diferencia de las costillas por el movimiento oscilatorio que coincide con las respiraciones del paciente. La aguja se introduce en plano con un ángulo de inclinación de 45° en dirección de medial a lateral. 47,48

Por tanto el manejo del dolor postoperatorio de las pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía debe ser integral, seleccionando adecuadamente los

fármacos y técnicas analgésicas que permitan ofrecer un adecuado control del dolor, tomando siempre en cuenta la vía nerviosa a bloquear y el mecanismo de acción del anestésico a utilizar.⁴⁹ (Figura 12)

Fig. 12 VIAS DEL DOLOR



Tomada de: Mun Fei Yam. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2164; doi: 10.3390/ijms19082164

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se ha logrado un mayor conocimiento de la fisiopatología del dolor que aunado a la utilización de un número mayor de combinaciones analgésicas ha revolucionado la práctica clínica, sin embargo el dolor agudo postoperatorio sigue prevaleciendo.

El manejo inapropiado del dolor postoperatorio conlleva importantes repercusiones clínicas y económicas como son: incremento en la morbilidad perioperatoria, riesgo de desarrollar dolor crónico, aumento de los días de estancia hospitalaria, menor calidad de vida e insatisfacción del paciente, así como un decremento en los índices de calidad de atención hospitalaria y del profesional de la salud.

En el Centro Médico ABC se utilizan diferentes esquemas analgésicos para el control del dolor postoperatorio de mastectomía radical, sin embargo hasta el momento no se cuenta con estudios que muestren la eficacia de los diferentes esquemas utilizados.

Por tanto este estudio tiene por objetivo principal evaluar el control del dolor agudo en mastectomía radical con los diferentes esquemas analgésicos utilizados.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia obtenida en el control del dolor agudo en mastectomía radical con los diferentes esquemas analgésicos transoperatorios en el Centro Médico ABC?

V. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel mundial.

Los avances terapéuticos en el ámbito de la analgesia postoperatoria han sido relevantes en los últimos tiempos, sin embargo hasta el momento el control del dolor en los pacientes sigue siendo un reto para el médico anestesiólogo. Un mal control del dolor postoperatorio en la cirugía de cáncer de mama puede llevar a la paciente a generar dolor crónico, de ahí la importancia de utilizar una adecuada medicación analgésica preventiva, transoperatoria y postoperatoria.

La trascendencia de este estudio es evaluar todos aquellos esquemas analgésicos que se utilizaron en el Centro Médico ABC durante un año (2021).

Se contó con factibilidad en su realización, ya que se tuvieron los registros y expedientes clínicos físicos y electrónicos correspondientes a las pacientes sometidas a mastectomía radical y se tuvo el apoyo del Servicio de Anestesiología, así como del archivo hospitalario.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar el control del dolor agudo en mastectomía radical con diferentes esquemas analgésicos transoperatorios utilizado en el Centro Médico ABC.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1) Registrar los diferentes esquemas analgésicos transoperatorios administrados en el Centro Médico ABC.
- 2) Conocer el efecto de estos esquemas analgésicos sobre la intensidad del dolor medida con EVERA.
- 3) Necesidad de analgesia de rescate en UCPA.

VII. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO (H1)

Las diferentes combinaciones analgésicas utilizadas para el control del dolor en mastectomía radical son adecuadas en el 80% de los pacientes.

HIPÓTESIS NULA (H0)

Las diferentes combinaciones analgésicas utilizadas para el control del dolor en mastectomía radical no son adecuadas en el 80% de los pacientes.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio:

Retrospectivo, transversal, descriptivo

Tamaño de la Muestra

Muestra no probabilística. Se utilizó muestreo por conveniencia para la captura de la totalidad de expedientes de pacientes sometidas a mastectomía radical durante el periodo 1º de Enero al 31 de Diciembre del 2021.

Población de Estudio:

Expedientes de pacientes sometidas a mastectomía radical por cáncer de mama durante el periodo 1º de Enero al 31 de Diciembre del 2021.

Criterios de Selección de la Población:

Criterios de Inclusión:

- 1) Paciente sometida a mastectomía radical durante el periodo establecido
- 2) Cualquier edad
- 3) Cualquier ASA
- 4) Que cuente con registro transanestésico completo y evaluación postoperatoria del dolor.

Criterios de Exclusión:

- 1) Ausencia de expediente clínico.

Estrategia de Estudio:

Se obtuvo la lista de las pacientes con cáncer de mama que habían sido sometidas a mastectomía radical. Se solicitó autorización al Comité de Ética para acceder a los archivos clínicos.

Se accedió al expediente clínico físico y/o electrónico para documentar la información correspondiente a los objetivos del estudio.

En el instrumento de recolección de datos se registraron las características clínicas de las pacientes, los diferentes esquemas analgésicos transoperatorios, así como los coadyuvantes.

Se registró la intensidad del dolor, que fue evaluada con la escala verbal análoga del dolor (EVERA), a la llegada a la UCPA y a la primera hora postoperatoria.

Con la información recabada se realizó una base de datos en programa Excel para su procesamiento.

Para el procesamiento de la información se integraron dos grupos en función del tipo de analgesia utilizada:

Grupo 1 I.V. : Pacientes manejadas con analgesia intravenosa

Grupo 2 PEC + I.V. : Pacientes manejadas con analgesia intravenosa + bloqueo regional

Se analizaron en ambos grupos las variables intervinientes, realizando cuadros de frecuencias y gráficos.

Análisis Estadístico:

Se analizaron las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con promedios y derivaciones estándar. Se realizaron tablas de frecuencias para variables nominales. Se graficaron los resultados.

Aspectos Éticos:

El estudio se realizó bajo la aprobación del Comité de Investigación y el Comité de Ética de la Institución. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no fue necesario un consentimiento informado.

El desarrollo del presente trabajo de investigación, atendió a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas todos los datos de las participantes en el estudio fueron identificados únicamente mediante iniciales y número en la base de datos, para conservar la confidencialidad y el anonimato de las participantes.

Factibilidad del Estudio:

El estudio fue factible ya que se contó con la información documental necesaria para su realización, así como el total apoyo de los Asesores del proyecto y del Servicio de Anestesiología.

Conflicto de intereses:

El autor y asesores de esta tesis declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés al momento de la realización del estudio.

Cronograma de Actividades:

ETAPA DE LA INVESTIGACIÓN	2022								
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ags	Sep
Búsqueda de información y realización del marco teórico	x								
Ajustes y aprobación del proyecto	x								
Captura de información		X	x						
Procesamiento de la Información				x	x				
Redacción del documento de tesis						x	x		
Entrega y difusión del documento								x	x

IX. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 76 expedientes de pacientes sometidas a mastectomía radical bajo anestesia general balanceada en el Centro Médico ABC. Se integraron dos grupos en función del manejo analgésico: Grupo 1 I.V. integrado por 46 pacientes que recibieron analgesia intravenosa y Grupo 2 PEC+ IV integrado por 30 pacientes con manejo analgésico intravenoso + bloqueo PEC. (Tabla 1)

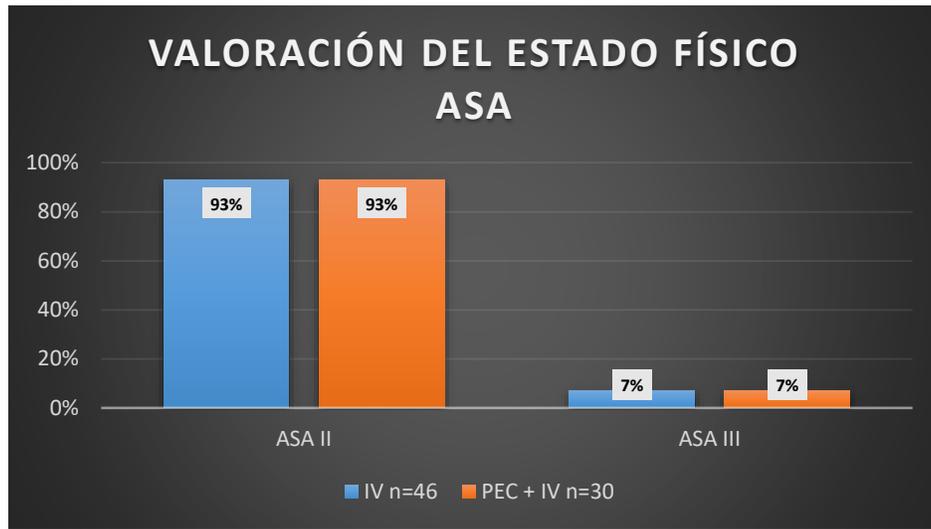
Tabla 1

Estratos por edad

ESTRATOS POR EDAD	Grupo 1 I.V.		Grupo 2 PEC + I.V.	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
30 a 40 años	8	17%	2	7%
41 a 50 años	14	30%	13	43%
51 a 60 años	9	20%	6	20%
61 a 70 años	9	20%	5	17%
71 a 80 años	5	11%	4	13%
81 a 90 años	1	2%	0	0%
Total	46	100%	30	100%
Promedio	53.91 años		54 años	
Desviación Estándar	± 12.95		± 10.81	
Edad Máxima	84 años		80 años	
Edad Mínima	30 años		38 años	

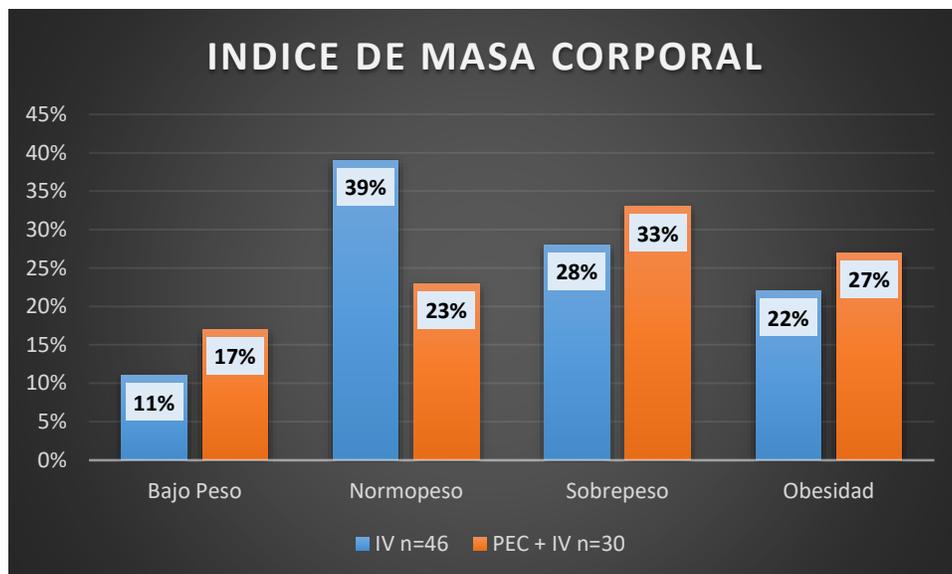
La frecuencia del estado físico ASA fue similar en ambos grupos de estudio 93% ASA II y 7% ASA III. (Gráfica 1)

Gráfica 1
Estado físico ASA



En el Grupo 1 I.V. el IMC se encontró: 11% bajo peso, 39% peso normal, 28% sobrepeso y 22% algún grado de obesidad; mientras que en el Grupo 2 PEC + I.V. se encontró: 17% bajo peso, 23% peso normal, 33% sobrepeso y 27% algún grado de obesidad. (Gráficas 2)

Gráfica 2
Índice de Masa Corporal



Como se ve en la Tabla 2 el 48% y 50% del Grupo I.V. y del Grupo PEC + I.V. respectivamente no tuvieron comorbilidades.

Las comorbilidades más frecuentes en ambos grupos fueron hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo, diabetes mellitus y obesidad.

Tabla 2
Comorbilidades

COMORBILIDADES	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
Hipertensión Arterial	8	17%	5	17%
Diabetes Mellitus	4	9%	2	7%
Hipotiroidismo	6	13%	3	10%
Dislipidemia	7	15%	2	7%
Obesidad	4	9%	2	7%
Hiperuricemia	1	2%	1	3%
Artritis Reumatoide	1	2%	0	0%
Fibromialgia	1	2%	0	0%
Sin patologías	22	48%	15	50%

A todos los pacientes se les manejó con anestesia general balanceada con los siguientes fármacos: opioide, benzodiazepina, como inductor propofol, relajante muscular y el mantenimiento con halogenados.

El opioide más utilizado fue fentanilo en el 80% de los pacientes del grupo I.V. y en el 100% de los pacientes del grupo PEC + I.V. (Tabla 3)

Tabla 3
Opioide utilizado

OPIOIDE UTILIZADO	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
Fentanilo	37	80%	30	100%
Remifentanilo	8	18%	0	0%
Sufentanilo	1	2%	0	0%
Total	46	100%	30	100%

Al 50% del grupo I.V. y al 77% del grupo PEC + I.V. recibieron lidocaína intravenosa transoperatoria. (Tabla 4)

Tabla 4
Uso de lidocaína

USO DE LIDOCAÍNA	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
SI	23	50%	23	77%
NO	23	50%	7	23%
Total	46	100%	30	100%

A todos los pacientes de ambos grupos se les administró paracetamol. La administración de AINEs y sus combinaciones fueron muy variadas en ambos grupos, en la Tabla 5 se muestra la frecuencia de administración.

Tabla 5
AINEs utilizados

AINES UTILIZADOS	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
Clonixinato de Lisina	24	52%	7	23%
Ketoprofeno	4	9%	5	17%
Parecoxib	24	52%	16	53%
Ketorolaco	7	15%	0	0%

En el grupo I.V. se utilizó sulfato de magnesio como coadyuvante analgésico en el 17%, dexmedetomidina en el 9% y la combinación sulfato de magnesio-dexmedetomidina en el 11%. En el grupo PEC + I.V. solamente se administró dexmedetomidina en el 7%, el resto del grupo no recibió ningún fármaco coadyuvante. (Tabla 6)

Tabla 6

Uso de coadyuvantes analgésicos

USO DE COADYUVANTES ANALGÉSICOS	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
Sulfato de magnesio	8	17%	0	0%
Dexmedetomidina	4	9%	2	7%
Dexmedetomidina + Sulfato de Magnesio	5	11%	0	0%
Sin coadyuvante	29	63%	28	93%

Al finalizar el procedimiento anestésico-quirúrgico se administró opioide adicional, en el grupo I.V. en el 16% morfina, en el 7% buprenorfina, y en el 7% oxicodona. En el grupo PEC + I.V. solamente un 3% recibió oxicodona. (Tabla 7)

Tabla 7

Administración de opioide adicional

ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDE ADICIONAL	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
Morfina	8	16%	0	0%
Buprenorfina	3	7%	0	0%
Oxicodona	3	7%	1	3%
Ninguno	32	70%	29	97%

Las Tablas 8 muestra las diferentes combinaciones analgésicas transoperatorias utilizadas en el Grupo 1, las que más frecuentemente se utilizaron fue el opioide + 2 ó 3 AINEs (41%) y el de opioide + 1 ó 2 ó 3 AINEs + lidocaína (33%).

Tabla 8

Esquemas analgésicos transoperatorios en el Grupo 1 I.V.

ESQUEMAS ANALGESICOS TRANSOPERATORIOS EN EL GRUPO 1 I.V.		
ESQUEMA	Núm. Grupo	% Grupal
Opioide + AINE (1)	5	11%
Opioide + AINEs (2)	11	23%
Opioide + AINEs (3)	8	18%
Opioide + AINE (1) + lidocaína	6	14%
Opioide + AINEs (2) + lidocaína	5	11%
Opioide + AINEs (3) + lidocaína	4	8%
Opioide + AINEs (2) + lidocaína + coadyuvante	3	7%
Opioide + AINEs (3) + lidocaína + coadyuvante	4	8%
Total	46	100%

En la tabla 9 se muestra que en el Grupo 2 lo que más se utilizó fue opioide + 2 ó 3 AINEs + lidocaína (66%).

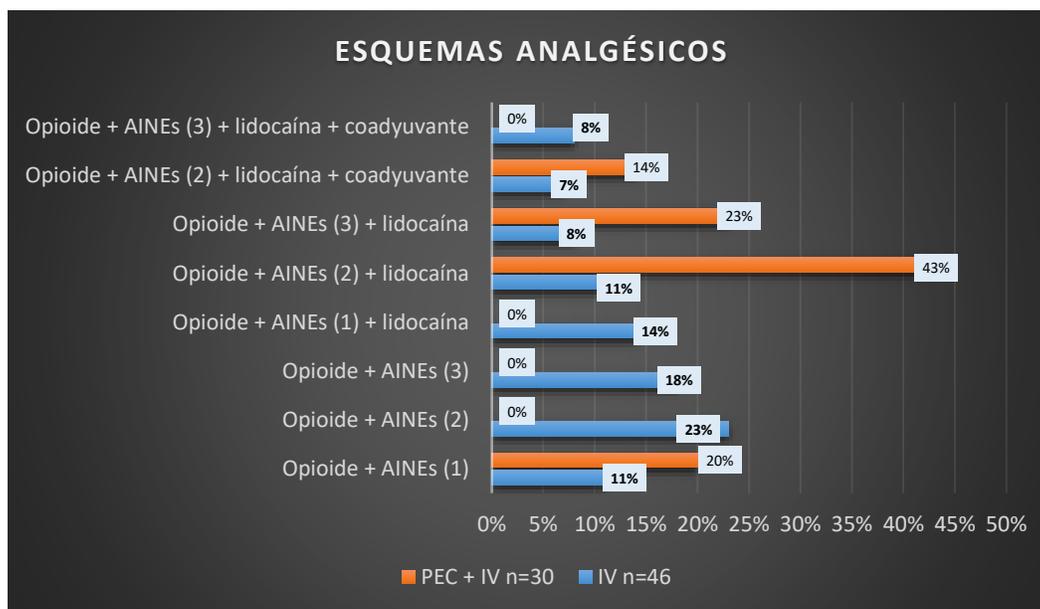
Tabla 9

Esquemas analgésicos transoperatorios en el Grupo 2 PEC + I.V.

ESQUEMAS ANALGESICOS TRANSOPERATORIOS EN EL GRUPO 2 PEC + I.V.		
ESQUEMA	Núm. Grupo	% Grupal
Opioide + AINE (1)	6	20%
Opioide + lidocaína + AINEs (2)	13	43%
Opioide + lidocaína + AINEs (3)	7	23%
Opioide + lidocaína + AINEs (2) + coadyuvante	4	14%
Total	30	100%

Gráfica 3

Esquemas analgésicos transoperatorios en ambos grupos



La intensidad del dolor expresada por las pacientes al llegar a UCPA en el Grupo I.V. se encontró: 4% sin dolor, 54% EVERA 1-3, 17% EVERA 4-6 y 25% EVERA 7-9. En el Grupo 2 PEC + I.V. fue 7% sin dolor, 67% EVERA 1-3, 13% EVERA 4-6 y 13% EVERA 7-9. (Tabla 10, Gráfica 4)

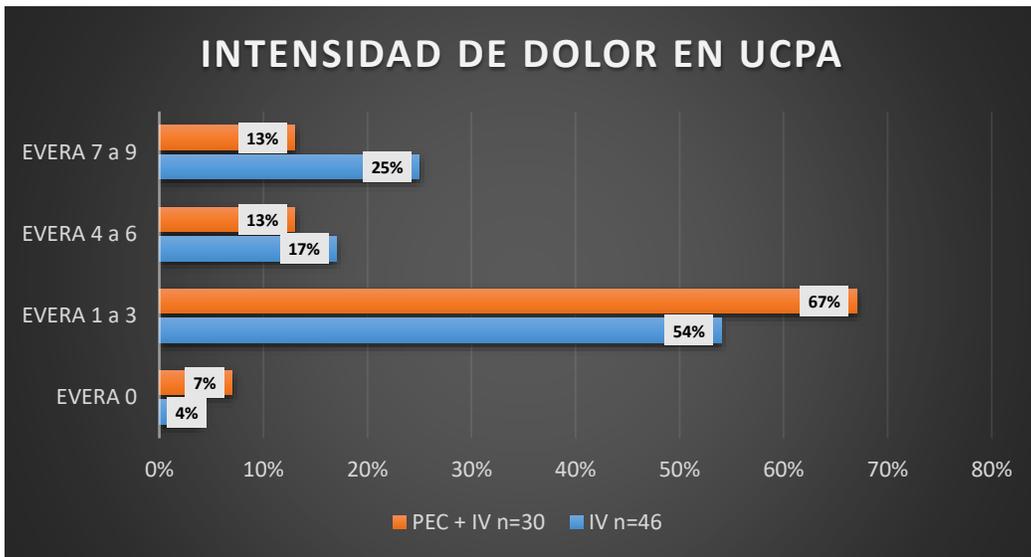
Tabla 10

Intensidad de dolor en UCPA

INTENSIDAD DE DOLOR EN UCPA	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
Sin dolor	2	4%	2	7%
EVERA 1 a 3	25	54%	20	67%
EVERA 4 a 6	8	17%	4	13%
EVERA 7 a 9	11	25%	4	13%
Total	46	100%	30	100%

Gráfica 4

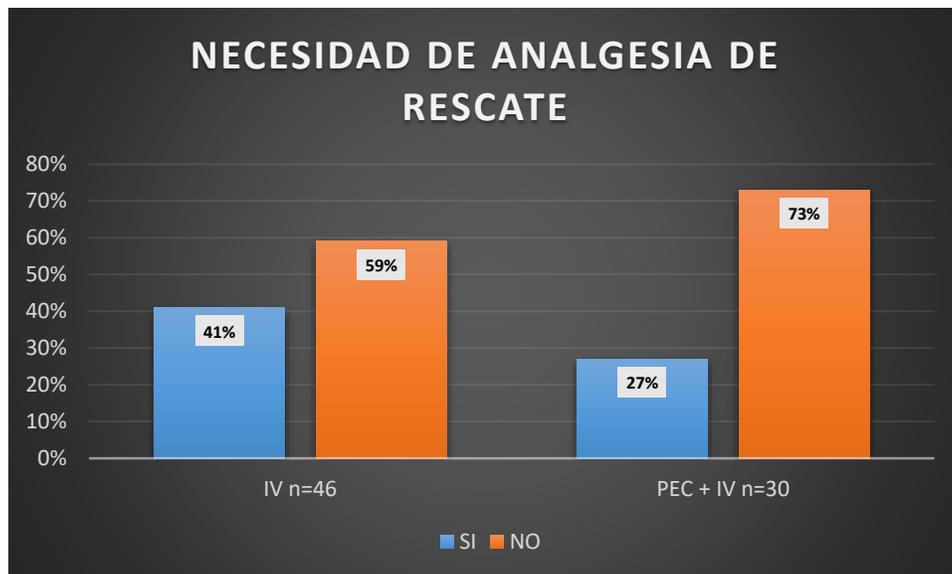
Intensidad de dolor en la UCPA



El 41% de las pacientes del Grupo 1 I.V. requirió analgesia de rescate, mientras que solo un 27% de las pacientes manejadas con bloqueo regional la requirieron. (Gráfica 5)

Gráfica 5

Necesidad de analgesia de rescate



La intensidad de dolor experimentada por las pacientes en la primera hora postoperatoria en el Grupo 1 I.V. fue: 0% sin dolor, 81% EVERA 1-3, 17% EVERA 4-6 y 2% EVERA 7-9. En el Grupo 2 PEC+ I.V. fue 20% sin dolor, 77% EVERA 1-3, 3% EVERA 4-6 y 0% EVERA 7-9. (Tabla 11, Gráfica 6)

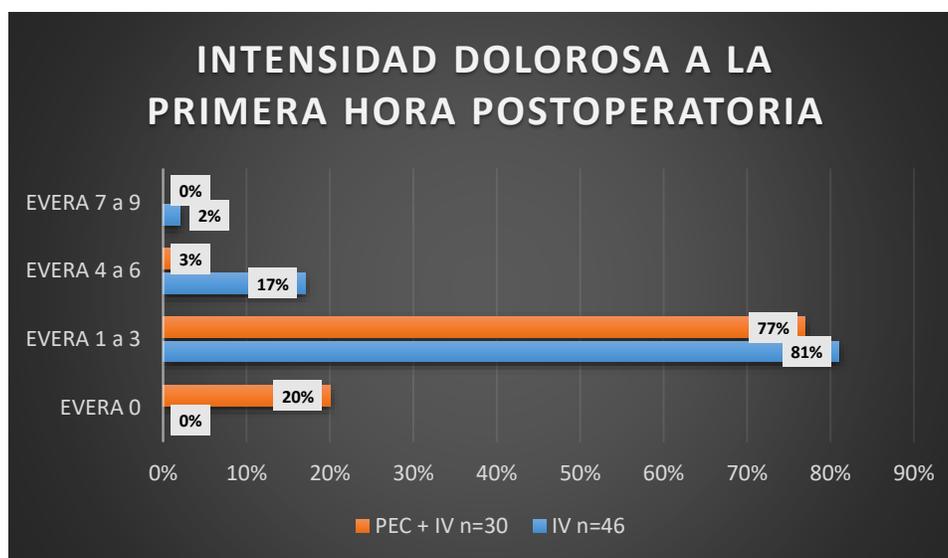
Tabla 11

Intensidad de dolor a la primera hora postoperatoria

INTENSIDAD DE DOLOR A LA PRIMERA HORA POSTOPERATORIA	Grupo 1 I.V. (n=46)		Grupo 2 PEC + I.V. (n=30)	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
Sin dolor	0	0%	6	20%
EVERA 1 a 3	37	81%	23	77%
EVERA 4 a 6	8	17%	1	3%
EVERA 7 a 9	1	2%	0	0%
Total	46	100%	30	100%

Gráfica 6

Intensidad de dolor a la primera hora postoperatoria



Al llegar las pacientes a la UCPA se detectó eficacia analgésica en el 58% del Grupo 1 I.V. y en el Grupo 2 PEC + I.V. del 74%. (Gráfica 7, Tabla 12)

A la primera hora postoperatoria se detectó eficacia analgésica en el 81% del Grupo 1 I.V. y en el Grupo 2 PEC + I.V. la eficacia analgésica fue del 97%. (Gráfica 7, Tabla 12)

Gráfica 7

Eficacia analgésica

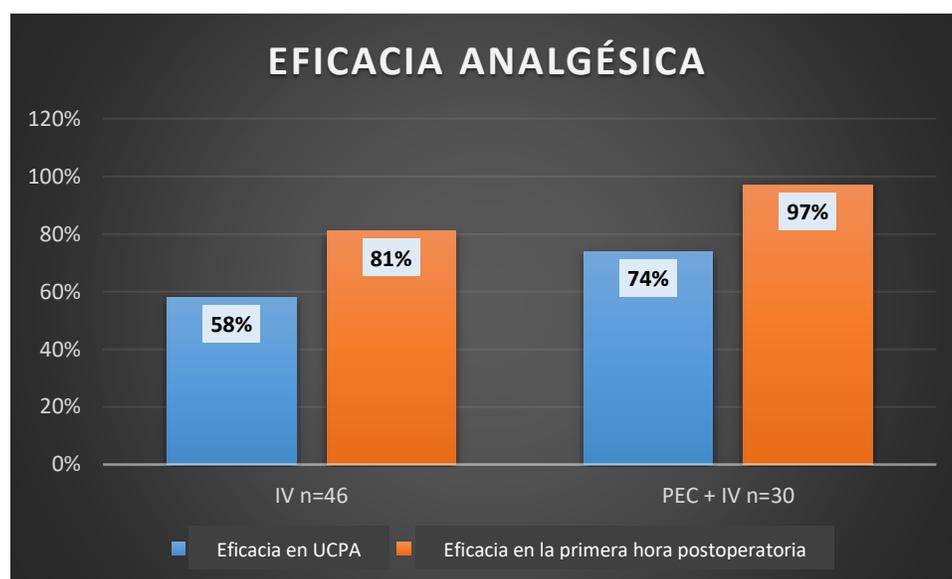


Tabla 12

Eficacia analgésica

EFICACIA ANALGÉSICA			
TIPO DE ANALGESIA	TIEMPO EVALUADO	EFICAZ (EVERA 0 A 3)	NO EFICAZ (EVERA >3)
Grupo 1 I.V.	Al llegar a la UCPA	58% (27 pacientes)	42% (19 pacientes)
	A la primera hora Postoperatoria	81% (37 pacientes)	19% (9 pacientes)
Grupo 2 PEC + I.V.	Al llegar a la UCPA	74% (22 pacientes)	26% (8 pacientes)
	A la primera hora Postoperatoria	97% (29 pacientes)	3% (1 paciente)

X. DISCUSIÓN

Si bien el dolor se describe como aquella experiencia personal desagradable producida por un daño potencial o real en los tejidos, en la que intervienen factores sensitivos, emocionales y conductuales, se debe considerar que en las pacientes con cáncer de mama estas condiciones suelen presentarse exacerbadas en función a la naturaleza del diagnóstico.

Los pacientes con cáncer generalmente experimentan dolor previo a la cirugía, esto es debido a la liberación de mediadores alógenicos por la tumoración y la inflamación circundante, por ello es importante evaluar a la paciente y personalizar su manejo anestésico y analgésico.

Los resultados de este estudio muestran que en el Centro Médico ABC se logra una eficacia analgésica con analgesia intravenosa en el 81% de las pacientes, siendo esta mayor cuando se utilizan técnicas combinadas con bloqueo regional, con un control del dolor del 97% en las pacientes de este grupo. Si bien no se logra el control total del dolor, coincidimos con Andersen³², en que estas pacientes tienen un contenido emocional importante en la percepción dolorosa, por lo cual el manejo multimodal tiene un mayor efecto analgésico.

En ambos grupos se realizó analgesia multimodal con la administración de coadyuvantes para mejorar el control del dolor. Sin embargo, se encontraron combinaciones en exceso principalmente con los AINEs, lo que aumentan los efectos secundarios son tener claro un beneficio en el control del dolor, sumado a la carga económica.

Creemos que debe realizarse una medicación analgésica más mesurada, ya que estas pacientes suelen tener mayor compromiso sistémico.

Como se menciona en el trabajo de Burns³³, la prescripción analgésica debe apegarse a protocolos específicos de manejo en pacientes con cáncer de mama.

Estas pacientes pueden beneficiarse del uso de analgesia preventiva multimodal, con el fin de disminuir la sensibilización periférica y evitar que la hiperalgesia desencadene dolor a partir de un umbral menor. Rehberg³⁵, reporta que un mal control del dolor postoperatorio en la cirugía del cáncer de mama puede llevar a la paciente a generar dolor crónico, de ahí la importancia de utilizar una adecuada medicación analgésica preventiva, transoperatoria y postoperatoria.

XI. CONCLUSIONES

- 1) En el Centro Médico ABC se administran técnicas analgésicas intravenosas o de bloqueos regionales con alta eficacia en el control del dolor postoperatorio en pacientes con cáncer de mama, aunque en ocasiones se hacen combinaciones no recomendadas en la literatura.
- 2) Las pacientes con cáncer de mama suelen tener un alto contenido emocional en la percepción dolorosa, por lo que se recomienda un manejo multimodal del dolor.
- 3) La prescripción analgésica debe apegarse a protocolos específicos para evitar la sobremedicación.
- 4) Sugerimos que se realice un consenso hospitalario que establezca un protocolo de manejo analgésico en estas pacientes, con el objetivo de evitar la sobre medicación y ofrecer a las pacientes un postoperatorio confortable y de alta calidad de atención.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26:632.
- 2) Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2015.
- 3) Thun MJ, Jemal A. Epidemiology of cancer. In Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. Chap. 183. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011.
- 4) Allende-Pérez S. Consenso Mexicano del Dolor por Cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016; 15(Supl 1):1-2
- 5) Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2018; 100(6):1573-81.
- 6) Covarrubias-Gómez A. Papel del anestesiólogo en el manejo del dolor crónico. *Rev Mex Anest*. 2018; 31 (1): 235-237.
- 7) Vidal-Fuentes J. Versión Actualizada de la definición del dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev Soc Esp del Dolor* 2020; 27 (4): 18-20
- 8) Raja SN, Carr DB, Cohen M, Flor H, Gibson S. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. DOI: 10.1097
- 9) Abella-Palacios P, Arias-Amézquita F, Hernández-Porras B. Control inadecuado del dolor agudo postoperatorio: prevalencia, prevención y consecuencias. Revisión de la situación en Latinoamérica. *Rev Mex Anest* 2021; 44 (3): 190-199
- 10) Rosa-Días J, Navarrete-Zuazo V, Días-Menduando N. Aspectos básicos del dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest* 2014; 37 (1): 18-26.
- 11) Gómez-Contreras OA, García-Salazar LS. Dolor en cirugía de cáncer de mama. *Acta Med GA*. 2022; 20 (1): 58-61.
- 12) Costiga M, Woolf C. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2017; 1: 35-44.

- 13) Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2019 16; 139: 267-844
- 14) Cervero F, Laird JM. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain* 2011; 152: 2514-20
- 15) Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23: 1-20
- 16) Stein C, Gramsch C, Herz A. Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioide receptors and beta endorphin. *J Neurosci* 2019; 10: 1292-8
- 17) Svensson CL, Brodin E. Spinal astrocytes in pain processing: non neuronal cells as therapeutic Targets. *Mol Interv* 2017; 10: 25-38.
- 18) Selden NR, Carlson JD, Cetas J, Close LN. Purinergic actions on neurons that modulate nociception in the rostral ventromedialmedulla. *Neuroscience* 2017; 146: 1808-1816.
- 19) Meyer RA, Ringkamp M, Cambel J. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. Wall and Melzack's Textbook of pain, SB McMahon and Kolzenbour eds. (Elsevier) 2016: 3-34 p. ISBN 0-443-07287-6
- 20) Priestley J, Michael G, Averill S. Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurothrophic factor. *Can J. Physiol Pharmacol* 2017; 80: 495-505
- 21) D'Mello R, Dickenson A. Spinal cord mechanisms of pain *Br J Anaesth* 2018; 10: 8-16
- 22) Chrousos GP. Organization and integration of the endocrine system. *Sleep Med Clin*. 2017; 2: 125-145
- 23) De Felipe C, Herrero J, O'Brien J. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P *Nature* 2018 26; 392: 394-7
- 24) Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*. 2016; 80: 53-83

- 25) Rahman W, D'Mello R, Dickenson A. Peripheral nerve injury-induced change in spinal alpha 2 adrenoceptor-mediated modulation of mechanically evoked dorsal horn neuronal responses. *J Pain* 2018; 9: 350-9
- 26) Treede R, Kenshalo D, Gracely R. The cortical representation of pain. *Pain* 2019; 79: 105-11
- 27) Wu L, Xu H, Ko W, Yoshimura M. Feed-forward inhibition: a novel cellular mechanism for the analgesic effect of substance P *Mol Pain* 2015 18; 1:34
- 28) Breivik H, Borchgrevink P, Allen S, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008; 101:17-24 Treede R, Kenshalo D, Gracely R. The cortical representation of pain. *Pain* 2019; 79: 105-11
- 29) Fernández Esplá A, García Helguera E. Tipos de dolor. En: Vidal J. (dir.) *Manual de medicina del dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento*. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016; 63-69
- 30) Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, Fernández-Palacín F, Micó JA, Torre LM, et al. A Nationwide Study of Chronic Pain Prevalence in the General Spanish Population: Identifying Clinical Subgroups Through Cluster. *Pain Medicine* 2015; 16(4): 811–82
- 31) Geddes D. Anatomía de la glándula mamaria humana: estado actual del conocimiento. *Clinical Anatomy* 00:000–000 (2012)
- 32) Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*. 2005; 119 (1-3): 16-25.
- 33) Vázquez-Albadalejo C. Cirugía del cáncer de mama. Técnicas quirúrgicas de tratamiento y de reconstrucción, momento y tiempos de recuperación. *Med Segur Trab (Internet)* 2016; Suplemento extraordinario: 116-124
- 34) Legeby M, Segerdahl M, Sandelin K, Wickman M, Ostman K, Olofsson Ch. Immediate reconstruction in breast cancer surgery requires intensive post-operative pain treatment but the effects of axillary dissection may be more predictive of chronic pain. *Breast*. 2012; 11 (2): 156-162.

- 35)Gagliese L, Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. *Pain*. 2003; 103 (1-2): 11-20.
- 36)Andersen KG, Jensen MB, Tvedskov TF, Kehlet H, Gartner R, Kroman N. Persistent pain, sensory disturbances and functional impairment after immediate or delayed axillary lymph node dissection. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(1): 31-35
- 37)Burns JW, Moric M. Psychosocial factors appear to predict postoperative pain: Interesting, but how can such information be used to reduce risk? *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2011; 15: 90-99.
- 38)Expectancy effects on postoperative pain and patient-controlled analgesia use among adolescent surgical patients. *J Pediatr Psychol*. 2015; 30 (2): 187-196.
- 39)Rehberg B, Mathivon S, Combescure C, Mercier Y, Savoldelli GL. Prediction of acute postoperative pain following breast cancer surgery using the pain sensitivity questionnaire: a cohort study. *Clin J Pain*. 2017; 33 (1): 57-66.
- 40)Perea-Martínez A, López-Navarrete G. Antiinflamatorios no esteroides y sus aplicaciones terapéuticas. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2017; 34(1): 35-43.
- 41)Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, M. A., Lor, K. B., Cuevas-Flores, M. R, Flores de la Torre, J. A., Covarrubias, S. A. 2020. Opioids: Pharmacology and epidemiology. *Revista Bio Ciencias* 7, e955. doi: <https://doi.org/10.15741/revbio.07.e955>
- 42)González-Escalada JR. La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010; 17(1):51-60
- 43)Valdivia-Sánchez C, Prieto-Duarte ML. Eficacia de la dexametasona como adyuvante en la analgesia preventiva para el dolor postoperatorio de cirugía abdominal. *Gaceta Médica de México*. 2017;153
- 44)Cáñez-Jiménez C, González-López N, Ramírez-Segura E. Ketamina: adyuvante en el tratamiento del dolor de difícil control. *Rev Mex Anest* 2018; 41 (1): S153-S154

- 45) Menezes-Couceiro T, Cavalcanti-Lima L. Lidocaína intravenosa en el tratamiento del dolor posmastectomía: ensayo clínico aleatorizado, encubierto, placebo controlado. *Rev Bras Anesthesiol* 2015; 65 (3): 207-212
- 46) Zárate-Gracia A, Madrigal-Hernández M, Echegollen-Guzmán A. Efectos analgésicos del sulfato de magnesio como adyuvante a la bupivacaina hiperbárica subaracnoidea para colecistectomía laparoscópica: Ensayo clínico, doble ciego aleatorizado. *Rev Mex Cienc Farm* 2015; 46 (4) 37-42
- 47) Aufforth R, Jain J, Morreale J, Baumgarten R, Falk J, Wesen C. Paravertebral blocks in breast cancer surgery: is there a difference in postoperative pain, nausea, and vomiting? *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (2): 548-552.
- 48) Fajardo M, Diéguez P, López S, Alfaro P, García FJ. Abordaje ecoguiado de las ramas cutáneas de los nervios intercostales (BRILMA) a nivel de la línea media axilar para cirugía no reconstructiva de mama. *Cir May Amb*. 2012; 2013; 18 (1): 3-6
- 49) Tomada de: Mun Fei Yam. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int. J. Mol. Sci*. 2018, 19, 2164; doi: 10.3390/ijms19082164