



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**INCIDENCIA DE SÍNDROME DOLOROSO POSTMASTECTOMÍA
EN PACIENTES TRATADAS CON PREGABALINA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

DRA. DANIELA ALEJANDRA GALAVIZ OÑATE

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. MARCO ANTONIO CHAVEZ RAMIREZ**

**PROFESOR ADJUNTO
DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA
ASESOR**

DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA



MÉXICO, D.F

NOVIEMBRE , 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Facultad de Medicina



INCIDENCIA DE SÍNDROME DOLOROSO POSTMASTECTOMÍA EN PACIENTES TRATADAS CON PREGABALINA

Dirigida por
Dr. Horacio Olivares Mendoza

Profesor titular del curso Anestesiología
Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez

Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
Dr. José Halabe Cherem

Dr. José Halabe Cherem
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
The American British Cowdray Medical Center

Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez
Jefe del Servicio Anestesiología
The American British Cowdray Medical Center

Dr. Horacio Olivares Mendoza
Profesor adjunto del curso Anestesiología
The American British Cowdray Medical Center

Dr. Horacio Olivares Mendoza

Asesor de Tesis

Médico adscrito al servicio de Anestesiología

The American British Cowdray Medical Center

AGRADECIMIENTOS

A las pacientes que compartieron su dolor y experiencia para la realización de este trabajo.

A mi madre y abuela por su fortaleza y apoyo en todos mis proyectos.

A los amigos que se convirtieron en familia, no imagino la vida sin ustedes.

Al Dr. Horacio Olivares y la Dra. Socorro Espiritu por siempre guiar y apoyar mi locura.

A mis grandes maestros: Dr. Jaime Ortega, Dra. Verónica Colín, Dra. Gabriela Briones, Dr. Alejandro Obregón, Dra. Gabriela Cardona, Dr. Andrés Loaiza, Dr. Antonio Covarrubias, Dr. Roberto Guzmán, Dr. Flavio Páez, Dra. Ana María Canuto, Dra. Guadalupe Jiménez, Dr. Mariano Silva, Dr. Marco Antonio Chávez, Dra. Beatriz Morales. Gracias por sus enseñanzas, apoyo y paciencia.

A mis compañeros de residencia y amigos: Eduardo Herrera, Greta Cruz, Brenda Bernal, Claudia Tomás, Eder Rojas, Carolina Cervera

ANTECEDENTES

Dolor crónico postquirúrgico

El dolor crónico postquirúrgico puede ser definido como el dolor desarrollado después de un procedimiento quirúrgico, de por lo menos dos meses de duración; en el que otras causas de dolor han sido excluidas. La posibilidad de que el dolor esté continuando a partir de un problema preexistente debe ser explorada (32). Todo dolor persistente tuvo su inicio en el dolor agudo. La incidencia actual de dolor agudo neuropático en los días postquirúrgicos es de 1 -3%. Durante un seguimiento a un año de estos pacientes se encontró que el 56% de los pacientes que cursaron con dolor neuropático agudo continuaban con dolor (26). Las incidencias reportadas de dolor persistente postquirúrgico son variables dependiendo principalmente del tipo de cirugía, siendo las de mayor incidencia reportada en la literatura la toracotomía y la amputación (32).

Los siguientes son factores de riesgo identificados propios de la cirugía: duración aumentada, cirugía abierta, hernioplastía y lesión nerviosa. Sin embargo todos estos factores de riesgo tienen en común un mayor trauma quirúrgico y se ha señalado la lesión nerviosa como mecanismo causal. El electrocauterio a su vez se asocia con mayor dolor crónico al compararse con láser (32).

Uno de los factores de riesgo asociados al paciente es el dolor concomitante o previo al evento quirúrgico. Existen varias explicaciones relacionadas a porque el dolor pre quirúrgico predice el dolor postoperatorio agudo y crónico. La mayor sensibilización de nociceptores durante el evento quirúrgico, actividad ectópica de axones regenerándose en las fibras primarias aferentes lesionadas, cambios estructurales en el sistema nervioso central, genética. No se ha identificado aun una causa precisa. Existen algunos reportes que han identificado polimorfismos asociados a dolor crónico, incluyendo el gen transportador de serotonina (5HTTLPR), el receptor de melanocortina 1 (MC1R), entre otros (32).

Una de las estrategias desarrolladas hasta el momento para la prevención del desarrollo de dolor persistente postquirúrgico es la analgesia preventiva. Se ha demostrado clínicamente que incluso un estímulo nociceptivo breve que active fibras A delta y fibras C puede desencadenar cambios de larga duración en el funcionamiento de neuronas centrales mucho después de haberse retirado el estímulo nocivo o incluso posterior a la cicatrización o curación del tejido afectado. La idea detrás de la analgesia preventiva es bloquear la transmisión del estímulo doloroso para a su vez prevenir la hiperexcitabilidad o los cambios funcionales en el sistema

nervioso central y de esta forma prevenir el dolor crónico o incluso minimizar el dolor agudo postoperatorio (32,26).

Uno de los principales factores desencadenantes de cronicidad del dolor es la gravedad de la lesión nerviosa y su impacto en el sistema nervioso central. Esta sensibilización del sistema nervioso inicia como potenciales de acción de larga duración y alta frecuencia. Las fibras aferentes lesionadas usan la vía glutamatérgica a través de receptores NMDA para iniciar la sensibilización de las vías nociceptivas en el sistema nervioso central. Esta descarga se encuentra inhibida por interneuronas inhibitorias a través de GABA y glicina; sin embargo una activación masiva de receptores NMDA en interneuronas puede resultar excitotóxica, llevando a su destrucción y la desinhibición de las vías nociceptivas. Esto a su vez conlleva hiperexcitabilidad central lo que se ha visto implicado en el desarrollo de hiperalgesia y alodinia (32).

Los criterios diagnósticos de dolor persistente postoperatorio fueron definidos por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como un síndrome doloroso que se desarrolla de manera postquirúrgica y persiste por lo menos dos meses habiendo descartado otras causas de dolor o el dolor previo. Tras procedimientos mayores hasta un 30% de los pacientes reporta alguna forma de dolor postoperatorio, incluso en procedimientos menores la incidencia es de 5%. Se han identificado factores de riesgo como género femenino, edad joven, obesidad, ansiedad preoperatoria, dolor preexistente (32, 27).

Dolor Neuropático

El tratamiento del dolor neuropático es especialmente problemático debido a que generalmente es crónico, severo y sin respuesta a analgésicos convencionales. La epidemiología no ha podido ser estudiada adecuadamente ya que muchas veces este dolor es atribuido a enfermedades concomitantes. La prevalencia aproximada es de 3% a nivel mundial. El bloqueo de la conducción nerviosa en condiciones neuropáticas causa disfunción neuronal, lo que puede condicionar entumecimiento, dolor súbito, debilidad entre otros. Alodinia e hiperalgesia son dos síntomas muy frecuentes en casos de dolor neuropático, en ocasiones estas anormalidades sensitivas se extienden más allá de la región anatómica inervada por el nervio dañado. Un cambio en la función, química o estructura de las neuronas (plasticidad neuronal) es responsable de las alteraciones sensitivas propias del dolor neuropático (23,48).

Existen diversos síntomas; síntomas positivos: dolor, hiperalgesia, alodinia, parestesia y distesia; síntomas negativos: hipoestesia e hipoalgesia. Clínicamente los pacientes pueden referir dolor espontáneo independiente de estímulo que se describe como eléctrico, lancinante, urente. La etiología puede ser central o periférica y en caso de los pacientes con cáncer puede tener una etiología mixta (48).

Existen mecanismos periféricos y centrales relevantes en la patogénesis del dolor neuropático (23). Adicionalmente interacciones anormales entre el sistema simpático y la vía sensitiva contribuyen a los mecanismos de cronicidad del dolor neuropático (48).

Mecanismos Periféricos

Posterior a una lesión nerviosa directa se produce una respuesta inflamatoria local que produce una respuesta en la neurona primaria ascendente, infiltración de células inflamatorias, citocinas, prostaglandinas y activación de sistema simpático. Existe evidencia que indica que el óxido nítrico es un mediador importante de hiperalgesia en el sistema nervioso central. Como parte de la respuesta nociceptiva se aprecia una liberación aumentada de sustancia P y del péptido relacionado al gen de calcitonina. Estos neuropéptidos a su vez desencadenan vasodilatación y mayor inflamación. Debido a esta inflamación, nociceptores que habitualmente están inactivos en circunstancias normales pueden mostrar una sensibilidad aumentada (menor umbral de respuesta) con el desarrollo de descargas espontáneas (48).

La regeneración después de una lesión nerviosa resulta frecuentemente en un neuroma, al mismo tiempo nuevas proyecciones nerviosas brotan de neuronas vecinas no lesionadas. Estos brotes colaterales pueden explicar la expansión de la región afectada más allá de la distribución anatómica de la lesión. Estas neuronas pueden presentar descargas espontáneas que a partir de estudios en animales esto se ha atribuido a un aumento en la expresión y función de canales de sodio. La desmielinización de los nervios dañados puede ser otra causa de la hiperexcitabilidad neuronal. Adicional a los canales de sodio, la expresión de los canales de calcio también se encuentra aumentada posterior a una lesión nerviosa resultando en descargas espontáneas o ectópicas (48). El aumento de calcio es necesario para la liberación de sustancia P y glutamato. En las raíces dorsales el incremento en la expresión de la subunidad alfa dos delta de los canales de calcio correlaciona con el inicio y duración de alodinia. Esto evidenciado por la eficacia analgésica de la gabapentina y pregabalina (37).

Mecanismos Centrales

En circunstancias normales, un estímulo doloroso resulta en la liberación de aminoácidos excitatorios, neurotrofinas y péptidos. El aumento de calcio retrasa el metabolismo de la sustancia P y al mismo tiempo estimula su liberación. Después de un estímulo nociceptivo la liberación de glutamato activa el receptor AMPA resultando en un influjo importante de sodio y calcio que a su vez desencadena un potencial excitatorio postsináptico. Un estímulo doloroso intenso y persistente crea una despolarización acumulada que desplaza el ion magnesio del receptor NMDA, permitiéndole permanecer abierto con consecuente despolarización al igual que en el receptor AMPA. Estas alteraciones pueden aumentar la transducción de señales nociceptivas. La estimulación del receptor NMDA produce sensibilización central, como resultado del menor

umbral, los estímulos dolorosos constantemente activan neuronas postsinápticas de segundo orden. La sensibilización central se manifiesta inicialmente como hiperalgesia y aumento de la sensibilidad dolorosa más allá del sitio de la herida (hiperalgesia secundaria) (48).

Un estímulo doloroso sostenido resulta en sensibilización espinal, lo que se define como un aumento en la sensibilidad de las neuronas espinales, menores umbrales de activación. Estos se pueden manifestar como mayor expansión del área afectada (hiperalgesia secundaria), aumento en la respuesta a estímulos dolorosos (hiperalgesia) y dolor tras estímulos no dolorosos (alodinia). La sensibilización central esta mediada principalmente por el receptor NMDA, adicionalmente existe liberación de neurotrofinas que aumentan el dolor tras activación de la microglia por un mecanismo de autopropagación. La activación de la glia lleva a una mayor liberación de neurotransmisores y aumenta la sensibilidad de las neuronas de segundo orden (48). La activación de la vía descendente a través de la sustancia gris periacueductal resulta en una disminución de la precepción del dolor, mecanismo relacionado a la eficacia analgésica de opioides. En algunos estados patológicos este mismo sistema puede contribuir a estados de dolor crónicos (37).

Si el estímulo nocivo es suficientemente persistente pueden ocurrir cambios en la regulación de genes (inducción de nuevas proteínas y efectos en los niveles de expresión de proteínas existentes incluyendo dinorfina y sustancia P) en neuronas centrales lo que causa a su vez modificaciones de larga duración en las neuronas del asta dorsal en la medula. La actividad del receptor de NMDA es responsable de la inducción y el inicio de la hiperalgesia y el mantenimiento del dolor neuropático. En estados de dolor neuropático se reduce la concentración de GABA pre y post sináptico (48).

Vías Moduladoras Descendientes

Existen diversas estructuras a través de las cuales se activan vías moduladoras descendentes, siendo las más importantes la sustancia gris periacueductal, el locus ceruleus, los núcleos del rafe magno y algunos núcleos de la formación reticular bulbar. Estas vías pueden atenuar o aumentar la señal nociceptiva. La vía noradrenérgica a partir del locus ceruleus se considera antinocioceptiva mediante una reducción en la liberación de sustancia P en el asta dorsal, esto a través de neuronas inhibitorias en las raíces dorsales activadas por estimulación de receptores alfa dos adrenérgicos; esta es la base para el efecto analgésico de clonidina y dexmedetomidina (48).

Las proyecciones desde los núcleos del rafe magno a la medula son la mayor fuente de serotonina a nivel espinal. A pesar de que esta vía de inicio se consideraba antinocioceptiva existe mayor evidencia de que puede tanto atenuar como aumentar la transmisión de estímulos nociceptivos. Sin embargo esta vía se encuentra poco estudiada actualmente (48).

Tratamiento farmacológico y guías de práctica clínica

Antidepresivos

Existe evidencia clara de su eficacia analgésica en estados de dolor neuropático. El mecanismo primario de acción es su interacción con las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son frecuentemente usados como medicamentos de primera línea en el tratamiento de dolor neuropático. Inhiben la recaptura de norepinefrina y serotonina además de un bloqueo de los canales iónicos de la membrana neuronal, lo que reduce el influjo de calcio y sodio a la célula. Se cree que también tienen interacción con receptores de adenosina y NMDA; sin embargo este mecanismo no está bien definido. Su uso es limitado debido a que se recomienda usar con precaución en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, glaucoma y retención urinaria. Los ATC de segunda generación como nortriptilina y desipramina tienen una menor incidencia de efectos adversos (1,13,37).

Los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (duloxetina y venlafaxina) también se han considerado como alternativas. Su perfil de seguridad podría ser superior al de los ATC debido a que no se ha reportado efecto anticolinérgico, antihistaminérgico ni efectos en receptores alfa uno y dos, por lo que estos medicamentos tienen pocas contraindicaciones. Su acción analgésica es mediante estimulación de las vías descendentes moduladoras. La duloxetina tiene una eficacia documentada particularmente en dolor neuropático secundario a diabetes. Las guías de manejo de dolor neuropático canadienses y las guías de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) los señalan como medicamentos de segunda línea, sin embargo en las guías de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor se señalan, junto con ATC de segunda generación y gabapentinoides, como medicamentos de primera línea en dolor neuropático (1,13,48).

Los inhibidores de la recaptura de serotonina a pesar de tener un perfil de seguridad mejor que los ATC tienen una eficacia en dolor neuropático controversial. No son considerados en ninguna de las guías de práctica clínica como medicamentos de primera línea (1,13,19). Las guías de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) los consideran como específicos para neuropatía diabética (13). Incluso se han propuesto como más apropiados para el manejo de los estados depresivos asociados a dolor crónico, ya que su eficacia analgésica no se encuentra comprobada; esto podría deberse a que la vía moduladora descendente serotoninérgica puede disminuir o aumentar la transmisión de señales nociceptivas (48). Probablemente sean necesarios estudios adicionales en poblaciones específicas para determinar su utilidad.

Anticonvulsivos

El uso de anticonvulsivos se basa en la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal, este es uno de los procesos clave en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático. Actúan mediante bloqueo de canales iónicos de membrana (habitualmente sodio y/o calcio), efectos en neurotransmisores. La carbamazepina y fenitoína se han usado extensa como analgésicos en neuralgia del trigémino con resultados favorables. Existe una utilidad limitada de lamotrigina y ácido valpróico en el tratamiento de dolor neuropático. Lamotrigina ha demostrado cierto efecto analgésico sin embargo tiene una alta tasa de abandono debido a la severidad de sus efectos adversos (Síndrome de Steven- Johnson, entre otros). El ácido valpróico no demostró eficacia

analgésica en dolor crónico neuropático de origen central posterior a trauma espinal (35,48). Gabapentina y pregabalina tienen una eficacia comprobada tanto en dolor neuropático de origen central como periférico y se consideran en las guías de dolor neuropático más recientes como medicamentos de primera línea (35,1,13).

Analgesia Tópica

Esto siempre se considera un tratamiento adyuvante y es mediante parches de lidocaína o capsaicina. Se consideran efectivos sobre todo en neuralgia postherpética y se cree que la base de esta eficiencia es mediante la inhibición de descargas ectópicas, además de proveer una barrera física a la estimulación mecánica. La capsaicina se une al receptor vaniloide tipo 1 (RV1) en fibras C y A delta, inicialmente puede resultar doloroso debido a la liberación de sustancia P, sin embargo con exposiciones prolongadas se desensibilizan las terminales nociceptivas y existe un aumento en el umbral de dolor (probablemente por depleción de sustancia P). El dolor inicial de este tratamiento puede resultar intolerable para algunos pacientes por lo que actualmente se usa más el parche de lidocaína. Existe cierta controversia con respecto a la aplicación de ketamina tópica, no se cuenta con evidencia suficiente hasta el momento por lo que su uso continúa siendo experimental (48).

Opioides

Su rol en dolor neuropático es controversial debido a la posible alteración en el umbral del dolor y la hiperalgesia relacionada a opioides; sin embargo son eficaces en periodos cortos y tienen efectos benéficos en el humor y la calidad de vida en pacientes con dolor crónico. Actualmente solo se recomiendan como tratamiento combinado o en dolor agudizado (23,48).

Antagonistas NMDA

Este receptor juega un papel crítico en la sensibilización central. Ketamina a pesar de una eficacia comprobada muchas veces resulta intolerable debido a sus efectos adversos. Se han propuesto diversas rutas de administración, su administración oral parece presentar menor incidencia de efectos adversos. Dextrometorfan es un antagonista de afinidad leve, en estudios actuales ha producido resultados contradictorios, aparenta eficacia en neuropatía periférica relacionada a diabetes, sin embargo se requieren mayores estudios clínicos (23,48).

Otros

Se ha mencionado cierta actividad analgésica de mexiletina (antiarrítmico bloqueador de canales de sodio), alfa dos agonistas (clonidina y dexmedetomidina) y cannabinoides. Todos ellos han demostrado cierta eficacia analgésica, sin embargo su uso aun es controversial (23,48).

Tratamiento y guías de práctica clínica

En 2005 Finnerup propone un algoritmo para el tratamiento del dolor neuropático comparando diferentes medicamentos usando el número necesario a tratar (NNT), ya que existen pocos estudios que comparen medicamentos entre ellos. En el caso de dolor neuropático periférico detalla el autor que no muchos de los estudios consultados toman en cuenta calidad de vida como variable. Tomando únicamente alivio de dolor como variable de primera línea serían antidepresivos tricíclicos o inhibidores de recaptura de serotonina, posteriormente gabapentinoides y finalmente narcóticos de tipo tramadol, oxicodona. Sin embargo al tomar en cuenta calidad de vida sería discutible usar en primera instancia gabapentinoides a pesar de que poseen un NNT más elevado, su perfil de seguridad es mayor (19).

En 2007 la Sociedad Canadiense de Dolor publicó guías para el manejo farmacológico del dolor neuropático crónico. Las recomendaciones de tratamiento se basan en evidencia de eficacia analgésica, seguridad, facilidad de uso y costo efectividad. Los agentes analgésicos recomendados de primera línea son: antidepresivos tricíclicos, gabapentina y pregabalina; de segunda línea recomiendan inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina y parches de lidocaína. Tramadol y opioides son considerados tratamientos de tercera línea y específicos para dolor moderado a severo. En cuarta línea se recomiendan cannabinoides, metadona y anticonvulsivantes con menor evidencia de eficacia como lamotrigina, topiramato y ácido valpróico. Estas guías en particular señalan que se necesitan mayores estudios en combinaciones de tratamiento, desenlaces a largo plazo y poblaciones especiales como geriátrica y pediátrica (37).

En 2010 la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) publicó la actualización de las guías de práctica clínica para manejo de dolor crónico. Para la realización de estas guías se tomó como dolor crónico el dolor de cualquier etiología no directamente relacionado a invasión neoplásica, asociado a alguna condición médica crónica o extendiéndose más allá del tiempo normal de cicatrización y afectando adversamente el bienestar del individuo. Con respecto al uso de anticonvulsivantes las guías refieren con grado de evidencia 1A que los gabapentinoides son efectivos en el manejo del dolor crónico por periodos de hasta 15 semanas y recomienda se usen como parte de una estrategia multimodal. Se recomienda también el uso de antidepresivos como parte de un esquema multimodal, sin embargo señala a los inhibidores de la recaptura de serotonina como específicos para pacientes con neuropatía diabética. Otros adyuvantes que se encuentran recomendados son los opioides de liberación prolongada, antagonistas NMDA, analgésicos no esteroideos, benzodiacepinas y relajantes musculares (1).

Las guías para el manejo farmacológico del dolor neuropático de la Sociedad Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) fueron actualizadas en 2010. Se redefinió el dolor neuropático como: “un dolor resultado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad afectando el sistema somatosensorial”. Menos de la mitad de estos pacientes según indican estudios obtendrán un alivio significativo. En el desarrollo de estas guías se tomó en cuenta eficacia clínica, efectos adversos, efectos en calidad de vida, conveniencia y costos. Estas guías proponen un enfoque por pasos. En el paso 1 es asegurar el diagnóstico de dolor neuropático y tratar de determinar la etiología e identificar comorbilidades relevantes. En el segundo paso debe tratarse

la enfermedad causal de dolor neuropático de ser posible. Como tratamiento sintomático de primera línea es con un antidepresivo tricíclico secundario (nortriptilina, desipramina) o un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y norepinefrina (duloxetina, venlafaxina) o un gabapentinoide (pregabalina o gabapentina). En pacientes con exacerbaciones o con dolor agudo se puede usar analgésicos opioides o tramadol a dosis respuesta, también recomiendan evaluar terapias intervencionistas e iniciarlas en caso de estar indicadas. Si en la siguiente evaluación el alivio del dolor es significativo (EVA menor a 3) se debe continuar el tratamiento, si el alivio es parcial (EVA mayor a 4) se debe probar con alguna alternativa de primera línea y si no hay alivio del dolor o este es inadecuado (menos de un 30% de reducción sobre el nivel basal) se debe cambiar o combinar medicamentos de primera línea y considerar opioides y analgésicos. La tercera línea de tratamiento comprende canabinoides, toxina botulínica, lacosamida, capsaicina y se recomienda siempre usarlos en combinación. En este estudio también se detalla una posible superioridad analgésica de pregabalina sobre gabapentina (13).

Síndrome Doloroso Post Mastectomía

La Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP) define el síndrome doloroso postmastectomía como dolor crónico en la cara anterior del tórax, axila y/o mitad superior del brazo que inicia después de mastectomía o cuadrantectomía y que persiste por más de tres meses después de cirugía (10). Villholm describe el síndrome doloroso postmastectomía como dolor en el área de la cirugía o en el brazo ipsilateral por cuatro o más días a la semana con una intensidad de 3 o mayor de EVA. Se desarrolla en el 20 -68% de las pacientes sometidas a cirugía de mama (47).

El mecanismo exacto de su desarrollo es desconocido, sin embargo es probablemente dolor neuropático generado por daño a los nervios axilares o de la pared torácica durante la cirugía. El dolor puede presentarse poco después de la cirugía o incluso meses después y puede persistir por años. Otras causas incluyen neuromas intercostales. Estudios iniciales identificaron los siguientes factores de riesgo: edad (más en pacientes jóvenes que en ancianas), sección del nervio intercostobraquial y disección axilar. La disección axilar solía ser un componente crítico, sin embargo las biopsias de ganglio centinela han desplazado esta práctica.

Villholm al usar análisis de regresión múltiple se identificaron tres factores de riesgo: tener cirugía de mama previa (OR 8.12), tumoración localizada en el cuadrante superolateral (OR 6.48) Y edad joven (OR 1.04). Factores no asociados incluyeron: quimioterapia, disección axilar, tabaquismo, tamaño de la tumoración, radioterapia (44). La mayoría de las pacientes presentaron dolor en el brazo/axila (80.8%), cicatriz (55.8%). El 75% presentó dolor en más de un área. Después de un análisis de regresión logística se determinó el riesgo según el tipo de cirugía, para excisión tumoral OR 0.27, biopsia de ganglio centinela OR 2.91, disección axilar OR 1.99. El OR Para

desarrollar síndrome doloroso post mastectomía fue 2.9 después de cualquier tipo de tratamiento quirúrgico para cáncer de mama (47).

En algunos reportes el dolor no se relaciona al tipo de cirugía, algunos reportes lo relacionan más bien a la proximidad con la axila (10). Factores de riesgo relacionados al paciente incluyen edad menor de 35 años e IMC. Hay diversas teorías en relación a la edad: aumento de la sensibilidad nerviosa, agresividad del tumor y de la técnica quirúrgica, umbral sensitivo menor debido a mayor ansiedad. La evidencia que existe para apoyar la edad como factor de riesgo es no concluyente, se cree que en pacientes menores de 35 años es mayor la incidencia de este síndrome debido a que generalmente el cáncer es más invasivo, tienen peor pronóstico, mayores tasas de recurrencia y mayor ansiedad preoperatoria (9,10). La utilización de quimio/radioterapia posterior se reportan como factores indirectos o agravantes ya que pueden causar dolor adicional a través de neuropatía periférica, plexopatía o plexitis. Cuando se presenta posterior a radioterapia se puede atribuir al efecto de la radiación en el periostio de las costillas. Factores de riesgo relacionados a la cirugía: presencia y severidad del dolor postoperatorio, involucro de la axila en la técnica quirúrgica. La reconstrucción inmediata y la radioterapia adyuvante son también factores de riesgo (10).

El dolor típicamente inicia en el periodo postoperatorio inmediato, pero puede aparecer hasta meses o un año después del evento quirúrgico y característicamente persiste más allá del periodo de recuperación (36). Complicaciones postoperatorias también se han visto implicadas en el desarrollo de síndrome doloroso postmastectomía, como sangrado, infección o formación de seroma, sin embargo se requiere mayor investigación para confirmar estos hallazgos. El dolor involucra la axila en 84%, la cara medial del brazo 74%, la pared anterior del tórax en 58% y el hombro en 32%. 50% de las pacientes refieren que el dolor se manifiesta en sus actividades habituales y 50% reportaban molestias durante el sueño (36).

Cousins encontró la incidencia más alta se encontró en mastectomía con reconstrucción, siendo de 53%, contra 30% en mastectomía sin reconstrucción (9,36). Factores de riesgo incluyen dolor severo postoperatorio y mayor requerimiento de analgésicos trans y postoperatorio, estos factores de riesgo son consistentes en todos los síndromes de dolor neuropático persistentes postquirúrgicos. Dolor preoperatorio correlaciono con incidencia de dolor de mama fantasma.

Técnicas de prevención

- Control perioperatorio de dolor: medicamentos tradicionalmente usados incluyen anestésicos locales, antidepresivos tricíclicos y gabapentina son los que más se reportan en la literatura como poseedores de algún efecto benéfico.
- Minimización de daño a nervios durante el procedimiento quirúrgico: Las nuevas técnicas de detección hacen posible la realización de procedimientos quirúrgicos menos invasivos, lo que ha permitido el desarrollo de técnicas quirúrgicas conservadoras, actualmente estas técnicas constituyen el 40% de los procedimientos para cáncer de mama. Los enfoques quirúrgicos que incluyen preservación de nervios tienen una utilidad de 65% (45, 28, 9)

Tipos de cirugías

Mastectomía radical – remueve la mama completa, grasa y piel, músculos pectoral mayor y pectoral menor y todos los ganglios linfáticos del brazo ipsilateral.

Mastectomía radical modificada – remueve la mama completa, grasa y piel, conserva los músculos de la pared torácica (inicialmente solo se conservaba el pectoral mayor, a la fecha se conservan ambos) y ganglios linfáticos del brazo.

Cirugía conservadora (mastectomía parcial, mastectomía simple, cuadrantectomía) – Los tratamientos conservadores han evolucionado en los últimos años, actualmente representan el 40% de los procedimientos realizados en cáncer de mama. Estos procedimientos involucran habitualmente cáncer in situ o en etapas tempranas.

Disección axilar – se disecan ganglios axilares a través de una incisión separada en la axila y en caso de ser positivos se administra quimioterapia post operatoria.

Biopsia de ganglio centinela – es la opción más reciente y menos invasiva. Se trata de disecar el primer nódulo axilar que recibe el drenaje linfático, se identifica inyectando alguna tinción para radiomarcaje en el área del tumor previo a la cirugía. El nódulo es examinado, si no se encuentra enfermedad, se considera innecesario realizar disección axilar.

Habitualmente la quimioterapia inicia después de la cirugía y antes de radioterapia. También se usa en pacientes seleccionadas con enfermedad avanzada y en aquellas con enfermedad inflamatoria como tratamiento inicial para citoreducción. La radioterapia es parte importante del tratamiento sobre todo en pacientes sometidas a cirugía conservadora. Aunque el uso de braquiterapia (colocación de partículas radioactivas en el lecho tumoral) ha aumentado, no se usa de manera rutinaria. Existen muchos efectos secundarios al tratamiento con quimio/radioterapia incluyendo dolor, neuropatía periférica y fatiga. (29)

La inervación de la mama está dada por las ramas cutáneas mediales y laterales del ramo ventral del tercer nervio intercostal hasta el sexto. La rama cutánea lateral de T2 (nervio intercostobraquial) pasa por la axila para inervar la parte superior medial del brazo, mientras que la porción lateral y anterior inervan la porción anterior del tórax y la parte superior de la espalda. La disección axilar representa un riesgo para estos nervios, en particular el intercostobraquial ya sea por lesiones por estiramiento durante la retracción o por sección franca.

Clasificación de dolor neuropático crónico posterior a cirugía de mama

Jung propone la siguiente clasificación basándose en estudios epidemiológicos y de mecanismos y tratamiento de dolor (29), sin embargo en la actualidad se usa el término síndrome doloroso postmastectomía para denominar el dolor posterior a cirugía de mama que persiste por más de tres meses (periodo de recuperación). Es necesario mejorar la detección y el diagnóstico

para que esta clasificación tenga verdadera utilidad. Cabe destacar que la neuropatía más común está asociada a lesión del nervio intercostobraquial.

Mama fantasma – Las pacientes comúnmente experimentan la sensación de presencia de la mama intervenida después de mastectomía radical o mastectomía radical modificada. Esta sensación puede o no ser dolorosa.

Neuralgia intercostobraquial – Mejor conocido como síndrome doloroso postmastectomía, es típicamente localizado en la axila, parte medial superior del brazo y/o cara anterior de la pared torácica del lado afectado. El daño directo al nervio asociado a disección axilar es la causa más común. Las sensaciones anormales se presentaron de manera más común cuando el nervio había sido seccionado cerca del origen. La incidencia parece ser igual en mastectomía parcial con disección axilar que en mastectomía radical con disección axilar.

Dolor relacionado a neuroma - los neuromas pueden formarse cuando los nervios periféricos son seccionados o lesionados. Los macroneuromas consisten de una masa palpable de axones, fibroblastos y otras células. Los microneuromas contienen un menos número de axones y habitualmente no son palpables. Su presentación habitual es con dolor sobre la cicatriz. Ha sido documentado tanto en mastectomía parcial como en mastectomía radical, sin embargo es más común en mastectomía parcial.

Dolor relacionado a otras lesiones nerviosas - otros nervios involucrados pueden ser pectoral medial y lateral, torácico largo y toracodorsal, los cuales son conservados habitualmente, sin embargo pueden resultar lesionados por tejido cicatricial o retracción durante la cirugía.

El dolor posterior a cirugía de mama tiene componentes neuropáticas y somáticos. Conforme avanza la recuperación el componente neuropático comienza a predominar. La teoría generalmente aceptada es que el patrón de alteraciones sensitivas y los síntomas reflejan sensibilización central procedente de nociceptores aferentes primarios dañados.

Influencia de la técnica anestésica en recurrencia de cáncer

Cada vez existe más evidencia de que la técnica anestésica y el periodo perioperatorio influyen en el desenlace a largo plazo de los pacientes con cáncer, particularmente en cuanto a recurrencia. Al progresar el crecimiento de un tumor primario este comienza a desarrollar neovascularización, en este punto es donde las células tumorales se desprenden y entran a la circulación, comúnmente por vía linfática. La mayoría de estas células serán destruidas por el sistema inmune del huésped. Aquellas células tumorales que sobrevivan pueden alojarse en diversos lechos vasculares y proliferar generando metástasis.

Se ha sugerido que el estrés quirúrgico acelera el desarrollo de micro metástasis preexistentes y promueve el desarrollo de nuevas metástasis, además de que no es posible descartar la siembra de células tumorales durante el procedimiento quirúrgico debido a la manipulación. Se cree que el periodo postoperatorio es el periodo más vulnerable para el desarrollo de metástasis postquirúrgicas. Esta vulnerabilidad se atribuye a inmunidad celular, a la respuesta neuroendocrina, al sistema inflamatorio y al eje hipotálamo-hipófisis. La depresión del sistema inmune ocurre dentro del periodo transoperatorio y persiste durante el postquirúrgico en grados variables correlacionándose con la extensión del trauma quirúrgico (42,3,2).

Sistema Inmune

Las células malignas frecuentemente existen por muchos años antes del desarrollo de un tumor primario. Se cree que las células inmunes son capaces de reconocer antígenos específicos tumorales y antígenos asociados y subsecuentemente destruyen las células que poseen dichos antígenos. Existen observaciones en pacientes con tratamiento inmunosupresor por trasplante en las que dichos pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer, incluyendo tumores no asociados a virus, que la población general. Las células NK son fundamentales en este proceso. Niveles intratumorales de células NK tienen relevancia pronóstica, de igual forma la administración de anticuerpos antiNK en modelos animales indujo la aparición de metástasis.

Existen diversos mecanismos mediante los cuales la cirugía puede promover el desarrollo de metástasis. El estrés ocasionado por la cirugía puede disminuir las defensas del huésped, al mismo tiempo la manipulación del tumor y la disrupción de sus células durante la cirugía pueden liberar células tumorales hacia la circulación general. Existe liberación local y sistémica de factores de crecimiento durante la cirugía que pueden promover recurrencia tanto local como en sitios distantes al tumor primario. Posterior a cirugía existe una disminución en las citosinas que favorecen la inmunidad celular, como la IL 12 y IL 2, de igual forma aumenta la producción de citosinas que interfieren con la inmunidad celular como IL 10; disminuyen también las células NK y Linfocitos T citotóxicos. El pico de esta inmunosupresión ocurre aproximadamente al tercer día postquirúrgico, momento en el cual la enfermedad residual puede proliferar y diseminarse. La técnica quirúrgica también puede influir; la laparoscopia deprime en menor grado la función inmune que la cirugía abierta (42,3).

Sistema Neuroendocrino

Una elevación en los niveles de noradrenalina y adrenalina se cree que es responsable de la asociación entre cáncer y estrés, esto por la interacción con receptores beta uno y dos expresados por células tumorales. Las catecolaminas se ha observado que aumentan el potencial invasivo de células cancerígenas en cáncer de ovario mediante activación de metaloproteinasas en la matriz celular. Adicionalmente se ha demostrado que aumentan la producción de factor de crecimiento vascular endotelial y la migración de distintas líneas de células tumorales incluyendo cáncer de mama, ovario y colon. Estimulan angiogénesis y disminuyen inmunidad celular. Existe un

estudio en el que la asociación de propranolol y anestesia regional consiguió atenuar considerablemente las alteraciones en la respuesta inmune inducida por el evento quirúrgico y la administración de opioides y anestésicos volátiles. Se requieren estudios adicionales pero en un futuro el uso de beta bloqueadores perioperatorios podría ser relevante (42,3,2).

Sistema Inflamatorio

Dentro del microambiente de un tumor se producen diversos mediadores inflamatorios como citosinas, quimiocinas, prostaglandinas y ciclooxigenasas. Se cree que la producción de estas sustancias promueve la progresión de las células tumorales mediante inmunosupresión, resistencia a la apoptosis y promoción de angiogénesis (2).

Eje hipotálamo-hipófisis

El dolor estimula este eje y el sistema nervioso simpático lo que desencadena la liberación de cortisol además de catecolaminas, con el consiguiente aumento en la inmunosupresión producida en el período perioperatorio. Un adecuado control del dolor durante el periodo perioperatorio puede ayudar a disminuir la inmunosupresión relacionada a cirugía oncológica, además de permitir una rápida recuperación y una mejora en la calidad de vida del paciente a largo plazo (3).

Agentes Intravenosos

Existen estudios en modelos animales en los que la ketamina y el tiopental disminuyen notablemente el número de células NK circulantes y aumentan el número de células tumorales viables. Esta asociación no se ha observado con propofol y diazepam. La interacción de ketamina con receptores adrenérgicos puede ser una de las razones por las que se aprecie inhibición de inmunidad celular y el desarrollo de metástasis. El propofol se ha observado que inhibe la adhesión celular, migración y apoptosis de células cancerígenas en cáncer de mama. Adicionalmente el propofol tiene otros efectos benéficos generales como son la inhibición de COX 2, inhibición de prostaglandina E2 y aumento citosinas antiinflamatorias. A pesar de que existe poca información al respecto, el midazolam disminuye los niveles de IL 8, lo que tiene un efecto potencialmente inmunosupresor ya que este es un factor activador de adhesión de neutrófilos. (42,3,2).

Agentes Inhalados

Isoflorano y halotano inhiben la función de las células NK en estudios realizados en ratas. Sevoflorano altera la liberación de citocinas (IL 1B, TNF alfa) por células NK en estudios in vitro. El óxido nítrico interfiere con el DNA y deprime la quimiotaxis de los neutrófilos, disminuye la producción de células mononucleares. En modelos animales incluso se asocia con una aceleración en el crecimiento de metástasis hepáticas y pulmonares. Su efecto en la recurrencia de cáncer o en el desarrollo de metástasis en humanos no ha sido comprobado (42,3,2).

Anestésicos Locales

El efecto anti tumoral de la lidocaína se ha observado in vitro, inhibiendo la proliferación tumoral mediante inhibición de receptores de factores de crecimiento endotelial. La ropivacaína in vitro inhibe el crecimiento de células tumorales. La mayoría de los estudios describen sus efectos como anti proliferativos o citotóxicos (42,3).

Opioides

La administración de opioides tanto perioperatoria como crónica se ha demostrado que inhibe la inmunidad humoral y celular (más marcada con morfina, pero también observada en fentanil), esto incluye la actividad de las células NK, la producción de citosinas estimulantes del sistema inmune, actividad fagocítica y producción de anticuerpos. Se observó que la morfina y el fentanil en ratas inhiben la citotoxicidad de las células NK de forma dosis dependiente. Esta inhibición es sensible a naloxona. Otro estudio realizado en un modelo animal de cáncer de mama demostró una angiogénesis incrementada, este efecto fue prevenido con la administración concomitante de celecoxib. En humanos se han confirmado los hallazgos en cuanto a alteraciones de la función celular asociados a morfina, incluso en voluntarios sanos. No así con opioides sintéticos, los cuales en voluntarios sanos aumentaron la actividad, sin aumentar el número de células NK.

Existen estudios que señalan un efecto beneficioso de opioides si son administrados específicamente de forma prequirúrgica. El tramadol es de particular importancia debido a que se ha demostrado que estimula la actividad de las células NK tanto en humanos como en modelos animales; esto se cree que es debido a sus efectos sobre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico. En modelos animales incluso logro prevenir parcialmente la inmunosupresión generada por estrés quirúrgico, este efecto no se observa con morfina. Los efectos de la administración neuroaxial de morfina en la progresión tumoral no han sido bien descritos, sin embargo al emplearse dosis mucho menores se cree que los efectos son menores que en la administración sistémica (42,3,2).

Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)

Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Las células tumorales se ha demostrado que secretan prostaglandinas como se mencionó anteriormente. En modelos animales los COX- 2 han demostrado tener propiedades antitumorales y anti angiogénicas, inducen apoptosis, disminuyen la densidad microvascular. Una dosis única preoperatoria ha demostrado eficacia. Celecoxib logra inhibir la angiogénesis atribuida a morfina, así como la inhibición del crecimiento tumoral y metástasis. Esto sugiere que en el tratamiento de dolor oncológico pueden utilizarse opiáceos en combinación con inhibidores de COX 2, para mayor eficacia analgésica y mantenimiento de la inmunidad. Las células cancerígenas en cáncer de mama tienen una expresión aumentada de COX 2, por lo que mujeres en tratamiento crónico con inhibidores de COX 2 podrían tener una menor incidencia de cáncer de mama. El uso de inhibidores de la COX 2 está aprobado por la FDA para la prevención del cancer colorectal en pacientes de alto riesgo con susceptibilidad preexistente (poliposis adenomatosa familiar)(42,20).

La indometacina es un inhibidor no selectivo de COX y ha demostrado en modelos animales una disminución en la incidencia de metástasis, por lo que podría tener un papel importante al administrarse en el periodo perioperatorio, sin embargo también se asocia a mayores pérdidas hemáticas debido a la inhibición de COX 1 con el consiguiente riesgo de transfusión transoperatorio y la inmunosupresión que esto conlleva.

Alfa dos agonistas

En 2006 se publicó un estudio en el que se describe la presencia de receptores alfa dos en células epiteliales en cáncer de mama. En ratas se demostró un crecimiento acelerado de tumores mamarios tras la administración de clonidina, el cual disminuyó tras la administración de antagonistas. No hay resultados concluyentes acerca de si la administración de antagonistas alfa dos por sí sola reduce la proliferación tumoral, sin embargo podría en un futuro usarse como terapia adyuvante particularmente en cáncer de mama (2).

Beta Bloqueadores

Estudios realizados en animales han demostrado una asociación entre crecimiento tumoral y activación adrenérgica independiente de los niveles de glucocorticoides, los beta bloqueadores lograron abolir este efecto. La combinación de inhibidores de COX 2 y beta bloqueadores mejora la inmunidad y reduce el riesgo de metástasis postquirúrgicas en animales. Se cree que el mecanismo benéfico de estos fármacos está relacionado a la inhibición del transductor y activador de transcripción tres (STAT-3) inducido por catecolaminas. Estos factores de transcripción regulan la expresión de ciertos genes del sistema inmune. Es necesario realizar estudios en humanos, sin embargo por lo observado en modelos animales es probable que tengan un efecto benéfico en la prevención de progresión y desarrollo de metástasis (25,2).

Otros factores perioperatorios

Efectos de anestesia regional

Se ha observado disminución en la incidencia de recurrencia bioquímica de cáncer en pacientes programados para prostatectomía manejados con anestesia regional, en cáncer de mama se demostró una disminución en la incidencia de recurrencia y metástasis en pacientes que recibieron anestesia combinada (anestesia general con bloqueo paravertebral). Se han realizado estudios in vitro en los que se examinó suero de pacientes con cáncer de mama que recibieron anestesia mediante propofol y bloqueo paravertebral se apreció una inhibición de la proliferación de células cancerígenas al compararse contra anestesia con sevoflorano y opioide. En modelos animales con roedores se demostró que el uso de anestésicos locales atenúa la disminución en la función de los linfocitos T causada por sevoflorano y laparotomía.

La potencial habilidad de los anestésicos locales para mejorar el desenlace a largo plazo en pacientes oncológicos puede atribuirse a distintos mecanismos. La anestesia regional

atenúa la inmunosupresión causada por el estrés quirúrgico, disminuye los requerimientos de opioides y de otros anestésicos al usarse durante el periodo transoperatorio. Se asocia con reducción en las tasas de recurrencia y mejora la supervivencia en cáncer de ovario, mama, colon y recto y melanoma (42,3,2).

Efecto del dolor agudo

El dolor agudo por sí mismo es capaz de inhibir la actividad de las células NK. Es por esto que se considera que un adecuado control analgésico durante el periodo postoperatorio puede atenuar la disminución en la actividad de células NK y en general de la inmunidad celular. Esto hasta la fecha solo ha sido demostrado en modelos animales con roedores. Los efectos potencialmente dañinos del dolor en pacientes oncológicos pueden resultar difíciles de distinguir de aquellos relacionados al uso de opioides postquirúrgicos (42,20).

Anemia y efectos de transfusión

La anemia es un signo ominoso en el paciente oncológico que se asocia a un aumento en la morbimortalidad perioperatoria en todos los tipos de cáncer. Podría parecer lógico que la transfusión prequirúrgica aumentara la supervivencia, sin embargo es un factor de riesgo independiente asociado a mayor morbimortalidad perioperatoria, recurrencia y desarrollo de metástasis. La transfusión alogénica perioperatoria puede asociarse a un aumento del riesgo de recurrencia tumoral, este es mediado por inmunomodulación asociada a transfusión. De acuerdo a datos obtenidos in vitro existe una reducción de células T y NK, al igual que una reducción en la producción de citosinas incluyendo la IL 2. Este mecanismo no está totalmente entendido hasta el momento, sin embargo se cree que gran parte se debe al contacto con leucocitos alogénicos. Incluso con la administración de hemoderivados autólogos se ha demostrado una disminución en las células T y en la producción de citosinas que promueven la inmunidad celular (IL 2), esta disminución fue mayor y sostenida en transfusión de sangre alogénica. Una revisión que incluyó más de doce mil pacientes encontró únicamente una asociación moderada entre transfusión perioperatoria y recurrencia de cáncer colorrectal, esta asociación no se demostró en adenocarcinoma pancreático. Estudios observacionales en humanos no han logrado demostrar la importancia de este mecanismo en el desenlace a largo plazo, sin embargo los reportes que existen en la literatura indican que los pacientes sometidos a transfusiones ya sean autólogas, alogénicas o de productos leucorreducidos tienen peor pronóstico. Es posible que los factores que influyen la necesidad de transfusión tengan mayor importancia en el mal pronóstico observado en estos pacientes que el contacto con hemoderivados por sí mismo (25,3).

Inmunoterapia

En modelos animales realizados en roedores la administración prequirúrgica de interferón (IFN) aumenta la cantidad de células NK más allá de la producción basal, lo que podría atenuar la inmunosupresión asociada tanto al estrés quirúrgico como a la administración de opioides y agentes inhalados. Estudios realizados en humanos han demostrado discreta mejoría, sin embargo existe la necesidad de estudios mayores al respecto (3).

Hipotermia y estado psicológico del paciente

La hipotermia perioperatoria se ha asociado a un aumento en la incidencia de infección en el sitio quirúrgico, aumento en pérdidas hemáticas y predisposición a transfusión. En humanos la hipotermia leve (35.5 grados centígrados) se ha observado que exacerba los efectos inmunosupresores de cirugía abdominal mediante la estimulación de glucocorticoides y la respuesta simpática. En ratas, la hipotermia leve, no mostro cambios en la inmunidad celular, sin embargo a una temperatura de 30 grados centígrados se logró suprimir la función de células NK. El simple mantenimiento de normotermia durante el periodo transoperatorio podría tener influencia en la recurrencia o en el desarrollo de metástasis.

Un elevado nivel de ansiedad preoperatoria se ha correlacionado con mayor dolor postoperatorio, patogénesis e incidencia de dolor crónico y grado de inmunosupresión postquirúrgica (25,42).

Estatinas

En estudios observacionales se demostró una disminución significativa en la incidencia de cáncer asociada a estatinas, particularmente en cáncer colorectal, prostático, de mama y de piel. El mecanismo que se ha propuesto es la migración y activación de leucocitos y células T además de un efecto antiangiogénico, antiinflamatorio e inmunomodulador. Estos medicamentos también parecen regular diversas vías de proliferación tumoral, logrando inducir apoptosis e inhibir la proliferación de células tumoral según estudios animales (25).

Técnicas anestésicas usadas comúnmente en mastectomía

Anestesia General

Durante muchos años se consideró a la anestesia general como la técnica de elección en cirugía de mama, sin embargo debido a estudios recientes acerca de la influencia de los anestésicos en la recurrencia y el pronóstico del paciente oncológico la tendencia actual es un manejo mixto. Las pacientes que se manejan solamente con anestesia general tienen en general más dolor postoperatorio que aquellas pacientes en las que se usa una técnica mixta o anestesia regional. Este problema puede manejarse con medicamentos adyuvantes, como son la ketamina, los alfa dos agonistas y los gabapentinoides (42).

Bloqueo paravertebral

El primer bloqueo paravertebral documentado se realizó en 1905 con la finalidad de proveer relajación muscular para cirugía de abdomen superior; sin embargo con la introducción de los relajantes musculares y los anestésicos volatiles su uso declinó rápidamente. El interés en el bloqueo paravertebral resurgió en la década de 1980 después de que se lograra demostrar que

tiene una tasa de complicaciones comparable con la anestesia epidural torácica y el bloqueo intercostal. Este bloqueo se puede realizar con el paciente en posición sentada o en decúbito lateral, no hay consenso acerca del momento en el que tiene mayor beneficio aplicarlo (antes o después de la inducción de anestesia general)(30).

La técnica para aplicar un bloqueo paravertebral consiste en identificar la apófisis transversa de la vértebra torácica, se inserta una aguja perpendicular a la piel hasta contactar con hueso, una vez identificado se avanza en dirección caudal aproximadamente un centímetro para alcanzar el espacio paravertebral, debido al riesgo potencial de puncionar la pleura no se debe avanzar la aguja más. Puede realizarse con una aguja touhy e identificar el espacio paravertebral de la misma forma que se identifica el espacio peridural por pérdida de la resistencia, aunque en este caso la pérdida de la resistencia está dada por el ligamento costo transverso. También puede identificarse el espacio paravertebral mediante neuroestimulador o ultrasonido, incluso puede colocarse un catéter bajo visión directa por el cirujano realizando una pequeña incisión en la pleura parietal a través del tórax. Típicamente se recomienda el uso de entre 15 -30 mililitros de anestésico local. En nuestra experiencia con este bloqueo en cirugía de mama 20 mililitros suelen ser suficientes (39,30).

Como toda técnica tiene ventajas y desventajas. Se considera que este bloqueo proporciona una analgesia suficiente en cirugía de mama, tanto en el periodo transoperatorio como en el postoperatorio; incluso existen reportes aislados en la literatura de pacientes manejadas únicamente con bloqueo paravertebral y sedación. Por ser unilateral el bloqueo simpático y motor esta técnica garantiza una mayor estabilidad hemodinámica y menor incidencia de hipotensión que las técnicas epidurales. Es un bloqueo técnicamente fácil de colocar con una baja incidencia de bloqueo fallido. Entre las complicaciones asociadas a esta técnica se encuentran: hipotensión (4.6%), punción vascular (3.8%) o pleural (1.1%), neumotórax (0.5%). La tasa de complicaciones generales es similar a la reportada con técnicas peridurales y menor que en técnicas espinales. La incidencia de daño neurológico y punción dural son mucho más bajas que con técnicas peridurales. Al compararse con anestesia general, las pacientes que recibieron bloqueo paravertebral presentaron mejor control de dolor, menores requerimientos de opioides, menor incidencia de náusea y vómito postoperatorio y existe además un efecto benéfico en cuanto a la prevención de recurrencias (39,30).

Bloqueo peridural

En cirugía de mama se considera que debe colocarse en el espacio T6-T7, de esta forma el nivel abarca desde unos centímetros por debajo de la clavícula y hasta los arcos costales inferiores. Debido a que en este tipo de cirugía no es necesario un bloqueo motor, es posible obtener un bloqueo sensitivo adecuado con menores dosis. Se considera una buena técnica en pacientes que presentan comorbilidades cardíacas o respiratorias importantes, además de que permite un mejor control analgésico postoperatorio con la consecuente disminución en el consumo de opioides, misma que puede ser de utilidad en la población geriátrica. La mayor limitante de esta técnica, es que puede ocasionar hipotensión y bradicardia severa. Existen

reportes en los que se ha utilizado para mastectomía radical modificada de manera exitosa. El bloqueo peridural comparte los efectos benéficos en cuanto a recurrencia de cáncer y dolor crónico al igual que otras técnicas regionales (38).

Pregabalina y Dolor

Una de las características del dolor neuropático es su difícil control con analgésicos tradicionales, incluso el uso de medicamentos alternos como anticonvulsivantes y antidepresivos no siempre es suficiente. Gabapentina y pregabalina han mostrado buena eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, epilepsia y ansiedad. Su mecanismo de acción no se encuentra totalmente claro. Estructuralmente son similares al ácido gamma aminobutírico (GABA); sin embargo a pesar de esta similitud no interactúan con receptores GABA A-B no con transportadores relacionados a la recaptura de este aminoácido.

En 1996 se identificó el sitio de acción de la gabapentina a partir de estudios animales en la subunidad alfa dos delta presináptico del canal de calcio controlado por voltaje; a pesar de este descubrimiento no está aún explicado el efecto de su interacción con esta proteína (35,33, 17). Los canales de calcio tienen un rol fundamental en muchos procesos biológicos, siendo los cambios en la concentración de calcio esenciales para la liberación de neurotransmisores y la modulación de los potenciales de membrana. Esta proteína está codificada por cuatro genes diferentes, lo que contribuye a la heterogenicidad de los canales de calcio.

Un estudio publicado por Fields y colaboradores demostró que las acciones analgésicas de gabapentina y pregabalina están mediadas a través de la subunidad alfa dos delta 1 de los canales de calcio. Sin embargo usando ratones mutantes se determinó que una mutación genética en esta proteína previene la unión con pregabalina y gabapentina sin afectar los flujos de calcio o la respuesta normal al dolor agudo y crónico y a analgésicos tradicionales. También se ha demostrado actividad en la subunidad alfa dos delta dos, sin embargo se cree que la eficacia analgésica se encuentra relacionada a su actividad en alfa dos delta uno (17,35).

Comparada con la gabapentina, la pregabalina muestra un mejor perfil farmacológico, mayor potencia analgésica, dosis menores. Su tiempo de absorción es de aproximadamente una hora contra tres o cuatro horas de gabapentina, su biodisponibilidad es del 90% contra un máximo de 66%. Adicionalmente la gabapentina tiene una absorción saturable, sin embargo la pregabalina tiene un perfil lineal aumentando su absorción al aumentar la dosis. Como antiepiléptico pregabalina es 3 a 10 veces más potente y como analgésico de 2 a 4 veces más potente. Si bien se ha establecido que el sitio de acción de ambos compuestos es la subunidad alfa dos delta de los canales de calcio controlados por voltaje, la pregabalina muestra una afinidad seis veces mayor (31,24). Incluso se ha demostrado eficacia de pregabalina en pacientes previamente tratados con

gabapentina. Su vida media de eliminación es de 5.5 – 6.7 horas independientemente de la dosis y de la frecuencia de administración.

No tiene metabolismo hepático y no presenta unión a proteínas plasmáticas. Alrededor del 98% de la dosis absorbida se excreta sin cambios en la orina, su eliminación es proporcional al aclaramiento de creatinina. Se recomienda una disminución de la dosis en un 50% en aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min (24,31). Mareo y somnolencia son los efectos adversos más comúnmente reportados, con una incidencia entre 22 y 29%. Subanálisis han demostrado que el efecto analgésico es mayor en pacientes que presentan somnolencia como efecto adverso, esto se cree que es debido a una mayor sensibilidad farmacogenética o la heterogenicidad del canal de calcio y sus polimorfismos (18). La elevada incidencia de estos efectos adversos causo cierta preocupación acerca de su uso en población geriátrica. Semel y colaboradores realizaron una revisión de 11 ensayos clínicos en pacientes ancianos en tratamiento con pregabalina. Se encontró una incidencia de efectos adversos similar a la población adulta y se sugiere usar la dosis mínima efectiva posible. Sin embargo se sigue considerando un fármaco adecuado para manejo de dolor neuropático debido a su falta de interacciones, lo cual es beneficioso particularmente en esta población debido al alto índice de polifarmacia (41). Los efectos adversos suelen ser de leves a moderados y usualmente transitorios. Otros efectos adversos son sequedad de boca, astenia, visión borrosa, ataxia, edema periférico y ganancia de peso (17,18).

En estudios clínicos cortos no se ha asociado a síndrome de abstinencia, sin embargo discontinuar su administración tras periodos largos de tiempo puede causar insomnio, náusea, dolor de cabeza y diarrea por lo que se recomienda discontinuar a lo largo de una semana. Se recomienda su uso con precaución en pacientes con falla cardíaca clasificación de NYHA (New York Heart Association) 3 y 4, por la falta de estudios en esta población (18).

Se cree que el mecanismo de acción principal de pregabalina es reducir la hiperexcitabilidad mediante modulación inhibitoria en áreas del sistema nervioso central densas en conexiones sinápticas como la neocorteza, amígdala e hipocampo además de las neuronas del asta dorsal previniendo así la sensibilización central y el desarrollo de dolor crónico (24,32,35). Los estudios clínicos publicados han demostrado una eficacia analgésica dosis dependiente, así como mejoras en el sueño y en la calidad de vida en general. Se ha demostrado un efecto benéfico particularmente en el dolor de tipo térmico, la hipersensibilidad al tacto y la alodinia (35).

No está bien definido cuanto tiempo debe mantenerse el tratamiento para notar estas mejorías en dolor crónico, sin embargo pregabalina ha sido eficaz incluso en modelos animales de dolor agudo. Se ha encontrado también utilidad en el manejo de dolor oncológico, posiblemente relacionado a su efecto ahorrador de opiodes además de sus acciones individuales. Actualmente la pregabalina se encuentra aprobada para su uso en dolor neuropático periférico, neuropatía diabética, neuralgia postherpética y fibromialgia (32). En estudios relacionados a dolor central se observó una mejora significativa en grado de dolor, interferencia de sueño relacionada a dolor y niveles de ansiedad a partir de la primera semana de tratamiento y manteniéndose durante todo

el estudio. A pesar de su eficacia en cuanto a analgesia en dolor central el número necesario a tratar (NNT) fue mayor que en los estudios relacionados a dolor periférico, sugiriendo una mayor dificultad en el tratamiento de dolor central (18).

El canal de calcio tipo N ha sido implicado en el proceso de sensibilización central y el dolor crónico. La pregabalina al modular el influjo de calcio en terminales nerviosas reduce la liberación de neurotransmisores incluyendo glutamato, noradrenalina, serotonina, dopamina y sustancia P. Además de atenuar la hiperexcitabilidad, evita la sincronización anormal, lo que explica su actividad ansiolítica, analgésica y anticonvulsivante. Pregabalina y gabapentina tienen cierta actividad en canales de potasio controlados por voltaje, sin embargo se cree que este mecanismo de acción no contribuye significativamente a su perfil farmacológico (16). Es importante señalar que pregabalina no tiene ningún efecto en la presión arterial o en la función cardíaca. Estos efectos han sido ligados a canales de tipo L. No se han identificado hasta la fecha interacciones medicamentosas significativas, sin embargo tiene un efecto aditivo en la función cognitiva y motora gruesa al administrarse junto con oxicodona, lorazepam, etanol, al asociarse con tiazolidinedionas existe efecto aditivo en edema y ganancia de peso (18,21).

Se ha demostrado en modelos animales la sensibilización de las neuronas del asta dorsal en dolor agudo y su importancia en la génesis de dolor persistente postoperatorio y posiblemente algunas otras formas de dolor crónico. Se ha demostrado que la gabapentina y muy probablemente pregabalina tienen un efecto en la sensibilización tanto central como periférica. Un modelo de dolor realizado en humanos mediante inyección intradérmica de capsaicina determinó que gabapentina no tiene efecto en la intensidad del dolor al momento de la lesión, sin embargo los pacientes tratados con gabapentina presentaron una reducción de 51% en áreas de alodinia y una reducción del 33% en áreas de hiperalgesia tras tratamiento por quince días (27). Las dosis óptimas requieren estudios adicionales, sin embargo se ha encontrado efecto benéfico con dosis hasta de 50mg de pregabalina.

Se cree que pregabalina puede prevenir la tolerancia a opioides por lo que es de utilidad en pacientes farmacodependientes cursando con dolor agudo y en rehabilitación (24). La hiperalgesia producida por opioides está reconocida en estudios clínicos y animales, siendo esta capaz de generar hiperexcitabilidad en ausencia de patología periférica. El dolor neuropático y la hiperalgesia producida por opioides tienen mecanismos fisiopatológicos similares. La hiperalgesia por opioides puede persistir incluso tras su administración en episodios de dolor agudo o en el entorno quirúrgico y paradójicamente facilitar el dolor postoperatorio. Una de las principales características de la hiperalgesia por opioides es que existe una disminución en el umbral nociceptivo de larga duración (incluso días tras una sola dosis). Se cree que se debe a una alteración neuroadaptativa en los circuitos de modulación del dolor resultando en hiperexcitabilidad. Se realizó un estudio usando un modelo animal de hiperalgesia por opioides que reveló que gabapentina tiene un efecto en la sensibilización central y periférica evitando la disminución en el umbral nociceptivo en ratas previamente tratadas con fentanil. Gabapentina fue capaz de contrarrestar la hiperalgesia por opioides incluso 24 horas después de la administración de gabapentina lo que sugiere un efecto preventivo. Se cree que este efecto esta

mediado en parte por su interacción con la subunidad alfa dos delta del canal de calcio, siendo su efecto final una modulación inhibitoria de las vías excitatorias particularmente la glutamatérgica, igual que en dolor crónico (44).

Las acciones inhibitorias de la pregabalina en dolor visceral y somático no dependen de regulación a la alza de la subunidad alfa dos delta. En dolor somático no se ha encontrado efecto benéfico, ni efecto analgésico per se. La acción analgésica de pregabalina está relacionada a un sistema facilitador descendiente serotoninérgico, se cree que esta es la base para su efecto ahorrador de opioides en dolor visceral, además de la posibilidad de su influencia en la modulación del umbral nociceptivo (4).

Los efectos de la pregabalina se han estudiado en diversos tipos de cirugías y pacientes. Un estudio realizado en pacientes con dolor neuropático post traumático (secundario a lesión espinal) también reporta eficacia (7). Se estudió de igual forma en artroplastia total de rodilla, que se conoce como una de las cirugías más dolorosas de igual forma con resultados favorables. En este estudio se redujo la incidencia de dolor neuropático, se observó disminución en el consumo de opioides y un mayor rango de movimiento a 30 días. Sin embargo en el estudio se usaron dosis perioperatorias altas (300mg) por lo que reportan una alta incidencia de sedación y confusión mental, lo que era esperable a esta dosis en pacientes mayores de sesenta años (27).

White y colaboradores realizaron un estudio acerca de las propiedades ansiolíticas de la pregabalina como medicación preoperatoria. Se vio un aumento significativo en el nivel de sedación en pacientes ambulatorios tanto en el pre como en el postquirúrgico. La eficacia analgésica fue comparable con 200mg de celecoxib. Por lo que este estudio sugiere una utilidad limitada en el uso de pregabalina como medicación ansiolítica preoperatoria en pacientes para cirugía ambulatoria programada (48). Estos resultados se oponen a los resultados obtenidos en un estudio realizado por Turan y colaboradores quienes si encontraron una disminución en el consumo de analgésicos opioides significativo con gabapentina y pregabalina y una mayor satisfacción y analgesia en pacientes tratados con gabapentina y un inhibidor de COX 2 lo que puede sugerir una acción sinérgica (42). El efecto ahorrador de opioides después de una sola dosis preoperatoria de gabapentina fue entre 20 -62% según una revisión realizada por Tippana y colaboradores, esta reducción dura aproximadamente 24 horas y no estuvo relacionada a la dosis (41). Debido a estos y otros resultados contradictorios no es posible descartar el uso de pregabalina en cirugía ambulatoria. Actualmente pregabalina no se encuentra autorizada para su uso perioperatorio por la FDA (27).

MARCO TEORICO

Un estudio realizado por Dirks y colaboradores se centró en los efectos de una sola dosis de gabapentina prequirúrgica y su impacto en pacientes postoperadas de mastectomía. El

resultado fue una disminución del 50% en el consumo de morfina postoperatoria y una reducción significativa en la escala de dolor durante movimiento. También existió una reducción del dolor en reposo, sin embargo no fue estadísticamente significativa (12).

Fassoulaki realizó estudios acerca de la gabapentina en mastectomías, al compararla contra mexiletina (antiarrítmico clase Ib que se ha utilizado en dolor neuropático, su mecanismo de acción es a través de canales de sodio) ambos fármacos resultaron más eficientes que placebo en dolor agudo postoperatorio y en dolor crónico tres meses posteriores a la cirugía. El dolor urente y el dolor a la movilización fue menor en el grupo tratado con gabapentina (15). Al comparar la analgesia multimodal a base de ropivacaína y gabapentina en dolor agudo y crónico posterior a cirugía de mama por cáncer 57% de las pacientes en el grupo control presentaron dolor crónico seis meses posteriores a la cirugía contra 30% en el grupo con analgesia multimodal (16). A pesar de ser una reducción muy significativa continúa siendo una incidencia muy alta de síndrome doloroso postmastectomía.

Un meta análisis realizado por Clarke y colaboradores se centró en el efecto potencial de pregabalina y gabapentina para reducir el dolor crónico postquirúrgico. De los once estudios incluidos en este análisis, ocho eran acerca de gabapentina; cuatro de los cuales reportaron una prevención significativa en el dolor crónico hasta dos meses después de la cirugía. De los tres estudios incluidos que manejaron pregabalina los tres encontraron una disminución significativa en la incidencia de dolor crónico postoperatorio y además dos de estos estudios demostraron una mejora de calidad de vida en general postquirúrgica (8).

Una revisión acerca de dolor postoperatorio incluyó 30 estudios aleatorizados y siete meta análisis. De los 30 estudios, 22 eran relacionados a gabapentina y 8 a pregabalina. En ambos casos se concluyó comparándose contra placebo que los gabapentinoides proveían una mejor analgesia postoperatoria medida por escalas de dolor y por consumo de analgésicos de rescate, e incluso en diez de estos estudios se administró como dosis única prequirúrgica. Dieciocho estudios en total sugieren que no tienen un efecto significativo sobre la incidencia de náusea y vómito postoperatorios, existe cierta controversia con respecto a si el origen de esta asociación radica en el efecto ahorrador de opioides (11). Otra revisión enfatiza además del efecto ahorrador de opioides, una mejoría estadísticamente significativa sobre todo en cuanto a dolor a la movilización más que el dolor en reposo, esto pudiendo relacionarse a una mayor sensibilización central y mayor activación de vías excitatorias durante la movilización. Un menor dolor a la movilización a su vez implica una pronta rehabilitación y podría significar menor estancia hospitalaria, con la consecuente disminución en costos (22).

Más recientemente se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado en el que se estudió el efecto de pregabalina sobre dolor postquirúrgico en pacientes con mastectomía. En este estudio se administró una dosis preoperatoria de 75 mg y 12 horas después una segunda dosis solo el día de la cirugía. Se evaluaron las escalas de dolor encontrándose una menor escala en pacientes tratadas con pregabalina hasta cuarenta y ocho horas postquirúrgicas, la escala de dolor también fue menor en el grupo de pregabalina a la movilización del brazo hasta una semana posterior a la

cirugía. No se encontró una diferencia significativa en la incidencia o severidad de efectos adversos (30).

En un meta análisis de dolor postoperatorio y pregabalina se demostró que el uso de pregabalina preoperatorio reduce el consumo de analgésicos no solo opioides durante el postoperatorio. La dosis no influyo en este efecto. También se observó una disminución en náusea y vomito postoperatorio de pacientes que no recibieron profilaxis. Igual que en estudios anteriormente mencionados el dolor a la movilización disminuyo considerablemente (14). Otro meta análisis realizado por Zhang y colaboradores demostró que pregabalina no reduce la intensidad del dolor las primeras 24 horas al compararse con placebo, sin embargo si logro disminuir considerablemente el consumo de opioides y los efectos adversos relacionados a estos. Sin embargo la mayoría de los estudios revisados en este meta análisis son cirugías de mínima invasión, programadas, mismas que no suelen asociarse a gran dolor postoperatorio, además de otros factores confusores como administración y dosis (51).

La pregabalina es un medicamento seguro y prometedor como adyuvante analgésico y neuromodulador, sin embargo falta profundizar la investigación con respecto a dosis óptimas y tiempos de administración. La literatura publicada hasta el momento lo describe además como un medicamento seguro incluso en población geriátrica, con un buen perfil farmacológico y de seguridad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tiene alguna utilidad el uso de pregabalina perioperatoria para la prevención del síndrome doloroso postmastectomía?

JUSTIFICACIÓN

Existen muchos estudios relacionados a la prevención y manejo del dolor neuropático. La gabapentina ha demostrado su eficacia en repetidas ocasiones contra el dolor neuropático de distintos orígenes. La pregabalina tiene un mayor perfil de seguridad que la gabapentina, sin embargo actualmente se encuentra menos estudiado por tratarse de un medicamento más novedoso. Por su perfil de seguridad y eficacia podría llegar a ser en un futuro uno de los principales tratamientos preventivos contra el síndrome doloroso postmastectomía. El síndrome doloroso postmastectomía es una patología que va en aumento paralelo a su incidencia y a los avances en su detección por lo que es importante desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento. Este estudio pretende determinar su eficacia administrándose a dosis bajas

únicamente de manera perioperatoria, que se considera el momento crítico en la génesis del dolor neuropático postoperatorio persistente.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Evaluar la utilidad de la administración perioperatoria de pregabalina en la incidencia del síndrome doloroso postmastectomía.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la influencia del tabaquismo en el desarrollo del síndrome doloroso postmastectomía.
- Evaluar la influencia del IMC en el desarrollo del síndrome doloroso postmastectomía.
- Evaluar la influencia de la edad en el desarrollo de síndrome doloroso postmastectomía.
- Evaluar la influencia del EVA preoperatorio en el síndrome doloroso postmastectomía.
- Evaluar la influencia de pregabalina en requerimientos transanestésicos de opioides.
- Evaluar la influencia de pregabalina en tiempo de estancia intrahospitalario.
- Evaluar la influencia de quimio/radioterapia en el desarrollo de síndrome doloroso postmastectomía.

HIPOTESIS

La pregabalina disminuye la incidencia de síndrome doloroso post mastectomía

DISEÑO

Cohorte. Abierto. Experimental. Prospectivo. Longitudinal.

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión

- Pacientes femeninas mayores de 18 años programadas para mastectomía simple, mastectomía radical, mastectomía radical modificada, con o sin disección axilar, con o sin ganglio centinela, uni o bilateral, con o sin reconstrucción
- ASA I-II

Criterios de exclusión

- Pacientes en tratamiento crónico con gabapentina/pregabalina, antidepresivos tricíclicos
- Muerte o recurrencia antes de un año posterior al evento quirúrgico

Se estudiaron treinta pacientes intervenidas entre enero 2012 y julio 2012. Las pacientes del grupo de casos recibieron una dosis de 75mg de pregabalina por lo menos una hora previa a su cirugía, esta dosis se repitió a las 24 horas manteniéndose durante los días de estancia hospitalaria. Se interrogó a las pacientes del grupo de casos con respecto a efectos adversos relacionados a la administración de pregabalina. Se registraron las variables a estudiarse y se realizó una entrevista telefónica en ambos grupos al año posterior a su cirugía. En esta entrevista se descartó recurrencia o muerte de la paciente y se realizó el cuestionario diagnóstico de dolor neuropático (traducción al español del cuestionario diagnóstico DN4 (3)) y en caso de resultar positivo se pidió indicar el síntoma predominante, el tiempo de aparición del dolor y la puntuación en la escala verbal análoga de dolor.

VARIABLES O DESENLACES PRINCIPALES A MEDIR

- Presencia de dolor neuropático un año posterior al evento quirúrgico

VARIABLES O DESENLACES SECUNDARIOS A MEDIR

- Edad
- Tabaquismo
- Comorbilidades
- Tratamiento con quimio/radioterapia
- IMC
- Consumo de opioides transanestésico
- Días de estancia intrahospitalaria
- Tipo de cirugía realizada
- Dolor pre quirúrgico

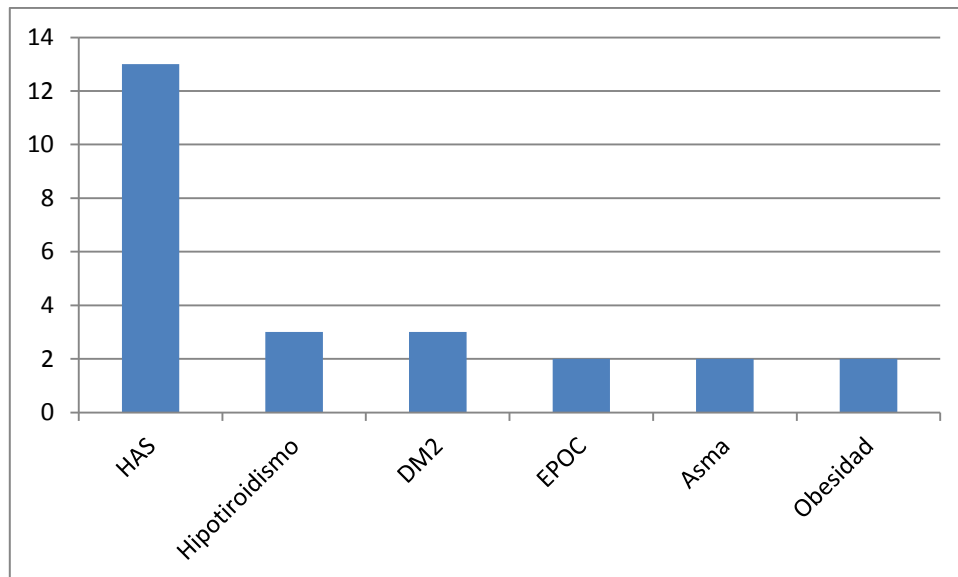
RESULTADOS

En total se siguieron 30 pacientes sometidas a mastectomía durante un año, 15 de estas pacientes recibieron pregabalina una hora previa a la incisión y dosis subsecuentes cada 24 horas por la duración de su estancia intrahospitalaria. La edad promedio de las pacientes incluidas en el grupo premedicado con pregabalina fue de 57.06 mientras que en el otro grupo fue de 57.3, la mediana fue de 58 en ambos grupos con lo que concluimos que ambos grupos son comparables, ya que uno de los factores de riesgo reportados en la literatura para desarrollo de síndrome doloroso postmastectomía es la edad.

El diagnóstico principal fue cáncer ductal invasor en 63.3%, seguido de cáncer lobulillar en 16.6%, hiperplasia ductal atípica en 16.6% y enfermedad de Paget 3.3%. La distribución de los tipos de cirugía se detalla a continuación.

| Tipo de cirugía | % |
|------------------------|----------|
| Disección axilar | 10 |
| Reconstrucción | 37.5 |
| Bilateral | 10 |
| Centinela | 30 |
| Mastectomía radical | 12.5 |

Las pacientes estudiadas fueron únicamente ASA I y II. La distribución fue homogénea en ambos grupos con 40% de pacientes sanas (ASA I) y 60% presentaban alguna comorbilidad con adecuado control (ASA II). Otros estudios reportan una aparente predisposición de las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a estados de dolor crónico, sin embargo esa observación no se apreció en este caso. De las cinco pacientes que presentaron dolor crónico, solamente dos tenían alguna comorbilidad y en ambos casos fue hipertensión arterial. A continuación se detallan las comorbilidades presentadas por las pacientes.



Existen muchos reportes acerca del efecto ahorrador de opioides de gabapentina y pregabalina. El grupo al que no se administró pregabalina tuvo un consumo promedio transoperatorio de fentanil de 300mcg, mientras que el grupo al que se administró pregabalina consumió 283.46mcg. Se realizó una prueba T en la que el valor de T resultó en 0.71 con una P de 0.482 y GL 27. La diferencia estimada es de 16.5mcg, el IC DE 95% fue de -31.1- 64.2. Concluimos de acuerdo a estos datos y la literatura que existe un efecto derivado de la pregabalina en el consumo transoperatorio de opioides. Esta diferencia a simple vista puede parecer pequeña, sin embargo al tomar en cuenta los analgésicos consumidos en la unidad de cuidados postanestésicos encontramos que en el grupo de las pacientes tratadas con pregabalina el 20% requirió administración adicional de 2.5mg de morfina, mientras que en el grupo al que no se administró el 40% de las pacientes requirieron dosis de morfina.

Uno de los potenciales beneficios de la administración de pregabalina es además de un menor consumo de opioides, una mejor analgesia y pronta movilización con la consiguiente reducción del tiempo de estancia intrahospitalaria. En este caso en el grupo de las pacientes tratadas con pregabalina la media de estancia hospitalaria fue de 2.9 días contra 3.4 días del grupo al que no se le administró. Se realizó una prueba T en la que encontramos un valor de T= 2.08 con una P de 0.047 y GL 27, con lo que concluimos que no hay una diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia intrahospitalaria de ambos grupos. Estos resultados pueden ser discutibles ya que existen otros factores, como factores psicológicos de las pacientes o criterios del cirujano. Probablemente esta disminución en el tiempo de estancia sea más importante como se ha reportado en otros estudios, sin embargo nuestra muestra es pequeña.

Se trató de buscar la asociación entre los factores más comúnmente reportados en la literatura como predisponentes para síndrome doloroso postmastectomía.

| VARIABLE | RR | CI 95% | Z | P |
|----------------------|--------|-----------------|-------|--------|
| TABAQUISMO | 3.5 | 0.6997-17.5069 | 1.525 | 0.1272 |
| SOBREPESO/OBESIDAD | 1.833 | 0.3717-9.0423 | 0.744 | 0.4566 |
| EDAD (MENOR 50 AÑOS) | 3.5 | 0.6997-17.5069 | 1.525 | 0.1272 |
| COMORBILIDADES | 1 | 0.1953-5.1209 | 0.00 | 1.0 |
| DOLOR PREQUIRURGICO | 9.70 | 0.5840-161.3140 | 1.585 | 0.1130 |
| QUIMIO/RADIOTERAPIA | 0.4909 | 0.0319-7.5521 | 0.510 | 0.6099 |

Las comorbilidades y el uso previo de quimio/radioterapia no parecen estar relacionadas al desarrollo de dolor crónico postquirúrgico. A pesar de que ninguna variable presentó un valor de p estadísticamente significativo, se muestra una tendencia clara de riesgo que confirma otros factores predisponentes reportados en la literatura. Es una muestra muy pequeña como para poder afirmar alguna asociación entre el desarrollo de síndrome doloroso postmastectomía. En este caso el factor predisponente más importante fue la presencia de dolor prequirúrgico, se tomó para esta variable cualquier valor distinto de cero en la escala visual análoga como dolor prequirúrgico y cabe también señalar que el valor más alto reportado fue de 3, lo cual se traduce en dolor leve. La edad y el tabaquismo parecen también ser factores fuertemente predisponentes para el desarrollo de dolor crónico. La asociación entre el dolor y un índice de masa corporal mayor a 25 parece más débil en este estudio de lo que se reporta habitualmente en la literatura.

Finalmente en cuanto al desenlace principal, que fue la presencia de síndrome doloroso postmastectomía un año de realizada la intervención quirúrgica, encontramos una incidencia de 3.3% en el grupo tratado con pregabalina contra 13.3% en el grupo al que no se le administró. Por el tamaño de la muestra se usó la prueba U de Mann Whitney con un nivel de significancia estadística de 0.05 a una cola para determinar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Como resultados obtuvimos un score Z de -0.9125 con una p de 0.14181. El valor de U es 90, el valor crítico de U a una p ≤ 0.05 es 72 por lo que este resultado no fue estadísticamente significativo.

Las pacientes que presentaron síndrome doloroso postmastectomía tienen una media de edad de 50.4 años, lo que es un resultado menor que la media, sugiriendo que las pacientes con dolor crónico son más jóvenes. 60% de las pacientes que presentaron dolor son menores de cincuenta años. El diagnóstico histológico fue variado 40% presentaron carcinoma lobulillar, 20% enfermedad de Paget, 20% ductal invasor, 20% ductal in situ con hiperplasia atípica. 40% presentaron tabaquismo positivo. La media de dosis de fentanil transoperatoria fue de 340mcg lo cual está por encima de la media de ambos grupos. En 40% de los casos hubo necesidad de usar morfina en recuperación, ambas pacientes del grupo no premedicado con pregabalina. El 80% de las pacientes fueron sometidas a reconstrucción durante el mismo tiempo quirúrgico, 40% se sometieron a excisión de ganglio centinela y 40% a disección axilar, solo 20% de las pacientes fue sometida únicamente a mastectomía radical modificada. El 100% de las pacientes presentó un EVA prequirúrgico mayor o igual a dos, sugiriendo una sensibilización previa como contribuyente importante al estado de dolor crónico postquirúrgico. La media de días de estancia intrahospitalaria fue de 3.6 días. En cuanto a las características del dolor el 60% menciona dolor

constante de bajo grado (EVA actual ≤ 3), el 100% presenta alodinia, las pacientes refieren su aparición entre el primer y el tercer mes postquirúrgico, 60% presenta hiperalgesia, 20% refiere disestesia y 20% refiere dolor en más de un sitio.

DISCUSIÓN

A continuación se presentan los datos de la paciente que desarrolló síndrome doloroso postmastectomía en el grupo tratado con pregabalina. El promedio de tiempo quirúrgico en este grupo fue de 3.3 ligeramente menor que el de esta paciente. Llama la atención que tiene algunos de los factores de riesgo reconocidos en la literatura como el tipo de cirugía ya que la presencia tanto de disección axilar como de colocación de expansor en el mismo tiempo quirúrgico se asocia a una mayor probabilidad a desarrollar dolor crónico. Otros factores de riesgo que se aprecian en esta paciente son el tabaquismo positivo, el IMC mayor a 25 y una dosis alta de fentanil transoperatorio tomando en cuenta que el consumo promedio en ese grupo fue de 283.46 mcg. Un resultado constante en las pacientes que desarrollaron síndrome doloroso postmastectomía es un resultado de la escala verbal análoga de dolor alto, en este caso 3, siendo el promedio de este grupo de 0.933. Esta paciente presenta muchos de los factores de riesgo asociados comúnmente por lo que el desarrollo de dolor crónico en ella podría estar más influenciado por la abundancia de factores predisponentes.

| Variable | Pregabalina |
|-------------------------------|---|
| Tiempo quirúrgico | 3.5 horas |
| Edad | 58 años |
| ASA | 2 (HAS controlada) |
| Diagnostico histológico | Carcinoma lobulillar |
| Cirugía realizada | Mastectomía radical modificada con disección axilar y colocación de expansor |
| Tabaquismo | Positivo |
| IMC | 29.5 |
| Dosis de fentanil trans | 400mcg |
| EVA preqx | 3 |
| Días de estancia hospitalaria | 4 |
| Descripción | Dolor constante postoperatorio, alodinia e hiperalgesia desde el segundo mes postquirúrgico |

Es interesante señalar que en el grupo de pacientes tratadas con pregabalina la incidencia de efectos secundarios fue de 40% y de estas pacientes el 50% reportó somnolencia, 25% náusea y 25% mareo. Probablemente la alta incidencia de efectos secundarios se deba a que como la mayoría de estas pacientes se operaron en el turno matutino las dosis subsecuentes eran dadas 24 horas después, haciendo probablemente los efectos secundarios más notorios. Sin embargo esta incidencia coincide con algunos reportes en la literatura.

CONCLUSIONES

Es necesario hacer estudios con un mayor número de pacientes para confirmar factores de riesgo y determinar el verdadero impacto del uso de pregabalina durante el periodo perioperatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112:810–33
2. Aniket, T. et al. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int. J. Cancer*: 130, 1237–1250 (2012)
3. Aristomenis E. et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006 105(4):660-664
4. Bannister, K. Pregabalin Suppresses Spinal Neuronal Hyperexcitability and Visceral Hypersensitivity in the Absence of Peripheral Pathophysiology. *Anesthesiology* 2011; 115:144–52
5. Bouhassira, D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire. *Pain* 2005;114: 29-36
6. Bruhl, S. An Update on the Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome. *Anesthesiology* 2010; 113:713–25
7. Buvanendran, A et al. Perioperative Oral Pregabalin Reduces Chronic Pain After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Anesth Analg* 2010; 110, No 1: 199-207
8. Clarke H. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta- analysis. *Anesth Analg*. 2012, 115 (2) 428-42
9. Cousins, M. Persistent pain after breast cancer surgery. 2007 Australian Centre For Health Research Limited.
10. Cursino de Menezes Couceiro, T. et al. Post-Mastectomy Pain Syndrome. The Magnitude of the Problem. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 3: 358-365
11. Dauri M et al. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009 Aug; 10 (8): 716-33
12. Dirks J et al. A Randomized Study of the Effects of Single-dose Gabapentin versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97:560–4
13. Dworkin, R. et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3)(suppl):S3-S14
14. Engelman E. et al. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta analysis of randomized controlled trials. *Acta Anesthesiol Scand*. 2011 55(8):927-43
15. Fassoulaki, A. et al. Multimodal Analgesia with Gabapentin and Local Anesthetics Prevents Acute and Chronic Pain After Breast Surgery for Cancer. *Anesth Analg* 2005;101:1427–32

16. Fassoulaki, A. et al. The Analgesic Effect of Gabapentin and Mexiletine After Breast Surgery for Cancer. *Anesth Analg* 2002;95:985–91
17. Field, M. et al. Identification of the $\alpha 2$ - δ -1 subunit of voltage dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *PNAS*. 2006; 103 , no. 46 : 17537–17542
18. Finnerup, N et al. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007;3(6) 885–891
19. Finnerup, NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 118 (2005) 289–305
20. Forget, P. et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2010; 110:1630–5
21. Gajraj, N. Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain Management. *Anesth Analg* 2007; 105, No. 6: 1805 – 1815
22. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007 Oct; 20 (5): 456-72
23. Gilron, I et al. Neuropathic Pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006;175(3):265-75
24. Gottrup, H. et al. Chronic Oral Gabapentin Reduces Elements of Central Sensitization in Human Experimental Hyperalgesia. *Anesthesiology* 2004; 101:1400–8
25. Gottschalk A, et al. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 2010; 110:1636 –43
26. Hayes C, et. Al. Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective study. *Acute Pain* 4, 45-48 (2002)
27. Holz, R. et al. Pharmacology Meets Vesicular Trafficking at a Central Nervous System Synapse: Pregabalin Effects on Synaptic Vesicle Cycling in Hippocampal Neurons. *Molecular Pharmacology* 2006; 70, No 2: 444-446
28. Jenkins, T. et al. Efficient assessment of efficacy in post-traumatic peripheral neuropathic pain patients: pregabalin in a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Pain Research* 2012;5 243–250
29. Jung, B. et al. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 104 (2003) 1–13
30. Kairaluoma P. et al. Single-injection paravertebral block before general anesthesia enhances analgesia after breast cancer surgery with and without associated lymph node biopsy. *Anesth Analg* 2004; 99:1837-43
31. Kam SY et al. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: s double blind, randomized, placebo controlled study. *Acta Anesthesiol Scand* 2011, 55 (3): 290-6
32. Katz. J et al. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev. Neurother.* 9(5), 723-744 (2009)
33. Kumar Baidya, D. Pregabalin in acute and chronic pain. *Journal of Anesthesiology Clinical Pharmacology* 2011; 27, No 3: 307-314
34. Macdonald L et al. Long term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *British Journal of Cancer* (2005) 92, 225 – 230
35. Martinez J. et al. Comparison of central versus peripheral delivery of pregabalin in neuropathic pain states. *Molecular Pain* 2012, 8:3
36. Miguel, R et al. The Effect of Sentinel Node Selective Axillary Lymphadenectomy on the Incidence

37. Moulin, DE. et al Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* Vol 12 No 1 Spring 2007
38. Nabil W. et al. Continuous thoracic epidural anesthesia with 0.2% ropivacaine versus general anesthesia for perioperative management of modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 2001;92:1552-7
39. Najarian M. et al. Paravertebral block: an alternative to general anesthesia in breast cancer surgery. *The American Surgeon* 2003, 69 (3):213-8
40. Practice Guidelines for Chronic Pain Management of Postmastectomy Pain Syndrome. *Cancer control* September/October 2001, Vol. 8, No.5
41. Semel D. et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice* 2010, 11:85
42. Snyder, G. et al. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British Journal of Anaesthesia* 105 (2): 106-115 (2010)
43. Straube, S et al. Enriched enrolment: definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008 / 66:2 / 266–275
44. Tippanna, E et al. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Anesth Analg* 2007; 104, No 6: 1545- 1556
45. Turan, A et al. Gabapentin: An Alternative to the Cyclooxygenase-2 Inhibitors for Perioperative Pain Management. *Anesth Analg* 2006;102:175–81
46. Van Elstraete,A. et al. Gabapentin Prevents Delayed and Long-lasting Hyperalgesia Induced by Fentanyl in Rats. *Anesthesiology* 2008; 108:484–94
47. Vilholm OJ et al. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 604 – 610.
48. Vranken, J. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2009, 9, 71-78
49. White, P. et al. The Effect of Pregabalin on Preoperative Anxiety and Sedation Levels: A Dose-Ranging Study. *Anesth Analg* 2009; 108, No 4: 1140-1145.
50. White, P. The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. *Anesth Analg* 2005;101:S5–S22
51. Zhang J. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta analysis. *British Journal of Anaesthesia* 106 (4): 454-62 (2011)

Apéndice

Cuestionario diagnóstico de dolor neuropático DN4

Conteste sí o no a las siguientes preguntas

1. El dolor tiene alguna de las siguientes características:
 - Quemante
 - Frio
 - Eléctrico
2. El dolor se asocia a uno o más de los siguientes síntomas en la misma área
 - Hormigueo
 - Sensación de agujas o piquetes
 - Entumecimiento
 - Comezón
3. El dolor está localizado en un área donde la exploración revele alguna de las siguientes características:
 - Hipoestesia al tacto
 - Hipoestesia al picar
4. El dolor puede ser causado o incrementarse al
 - Rozar el área

Cuatro o más respuestas positivas son diagnósticas de dolor neuropático.

Adaptado y traducido de:

Bouhassira, D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire. Pain 2005;114: 29-36