



REVISIÓN

Recibido: Enero 2014. Aceptado: Febrero 2014

Dolor crónico tras cirugía de mama Chronic pain after breast surgery

C. M. Nieto Mouronte

Hospital da Costa. Burela. Lugo

Autor para correspondencia: c.nieto.mouronte@gmail.com

RESUMEN

La cirugía sobre la mama constituye uno de los paradigmas del dolor crónico postquirúrgico. La elevada incidencia del cáncer de mama y las notables mejoras en la supervivencia alcanzadas en los últimos años se traducen en que el dolor crónico tras cirugía de mama se haya convertido en un problema de creciente magnitud.

Ha aumentado nuestro conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico en estos pacientes. Entre los mismos destacan la presencia de dolor antes de la intervención, la edad (mayor incidencia cuanto menor edad), disección axilar, radioterapia, etc. La lesión tisular más frecuentemente implicada es el daño sobre el nervio intercostobraquial.

En cuanto a las estrategias para intentar disminuir esta complicación, la evidencia científica es todavía escasa y adolece de problemas metodológicos. La utilización de técnicas regionales en el periodo perioperatorio, como el bloqueo paravertebral, parece disminuir de manera consistente la incidencia de dolor crónico tras cirugía de mama.

Palabras clave: cirugía de mama, dolor crónico, síndrome postmastectomía, dolor crónico postoperatorio.

ABSTRACT

Breast surgery is one of the paradigms of chronic post-surgical pain. The high incidence of breast cancer and the remarkable improvements in survival rates achieved in recent years, have made of chronic pain after breast surgery a problem of increasing magnitude.

Our knowledge of risk factors for the development of chronic pain in these patients has increased. Amongst them, the presence of pain before surgery, the age (higher incidence with decreased age), axillary dissection or radiotherapy, must be highlighted.

The most frequently involved tissue injury is damage to the intercostobrachial nerve.

In terms of strategies to reduce this complication, the scientific evidence is still low and suffers from methodological deficiencies. The use of regional techniques in the perioperative period, like paravertebral block, consistently appears to decrease the incidence of chronic pain after breast surgery.

Key words: breast surgery, chronic pain, postmastectomy syndrome, postsurgical chronic pain.

INTRODUCCIÓN

La aparición de un síndrome doloroso crónico tras una intervención quirúrgica es una complicación relativa-

mente frecuente. Asimismo, se acompaña de una importante repercusión para el paciente, con una afectación significativa sobre su funcionalidad y su calidad de vida (1).



La cirugía sobre la mama constituye uno de los paradigmas del dolor crónico postquirúrgico. Esta circunstancia se ha visto agravada al ser el cáncer de mama la patología oncológica más frecuente en mujeres en el mundo desarrollado, lo cual, acompañado de un incremento en la supervivencia, hace que el dolor crónico tras cirugía de mama se haya convertido en un problema sanitario con un creciente impacto para la sociedad.

Aunque la mayoría de estudios se refieren a pacientes con cáncer de mama, no solo la cirugía oncológica puede ser causa de dolor crónico. También procedimientos quirúrgicamente menos agresivos desencadenan con frecuencia un síndrome de dolor persistente, como las cirugías de aumento de pecho, reducción, mastopexias, exéresis de lesiones benignas, etc.

Por otro lado, las mejoras en las técnicas quirúrgicas, junto con los avances en los cuidados anestésicos y perioperatorios, han conducido a que un porcentaje cada vez mayor de las cirugías sobre la mama se realicen en régimen ambulatorio.

En los últimos años se ha realizado un notable esfuerzo para conocer los principales factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de cronificación del dolor tras cirugía de mama, así como para identificar aquellas medidas que puedan ayudar a prevenir o tratar de forma eficaz esta complicación.

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor crónico postquirúrgico es aquel que se prolonga durante un tiempo superior al necesario para la cicatrización y reparación tisular.

Habitualmente se considera que nos encontramos ante un síndrome de dolor crónico postquirúrgico una vez transcurridos 3 meses desde la intervención (2).

Esta definición es útil desde el punto de vista clínico e investigador. No obstante, no es excepcional que el dolor no aparezca precozmente en el periodo postoperatorio, sino que puede debutar incluso 6-12 meses tras la cirugía.

Empleando esta definición obtenemos unas cifras de prevalencia de dolor crónico tras cirugía de mama variables entre los distintos estudios (3), del orden del 25-60 %. Esta disparidad se debe, entre otras causas, a la variabilidad en los criterios diagnósticos, técnicas quirúrgicas, diseño prospectivo o retrospectivo del estudio, características demográficas de la población, métodos de medición, etc.

Debemos tener en cuenta que aproximadamente un 10 % de las mujeres desarrollarán un cáncer de mama a lo largo de su vida. Si además atendemos a los recientes incrementos en la supervivencia y a la elevada incidencia de dolor

crónico en aquellas mujeres que son intervenidas, las cifras que obtenemos son alarmantes, hasta el punto de poder considerar el dolor crónico tras cirugía de mama un verdadero problema desde el punto de vista de la salud pública. La elevada prevalencia y repercusión de este fenómeno no evita sin embargo que se trate de una condición con frecuencia infradiagnosticada e infratratada.

En la última década se han llevado a término múltiples estudios y revisiones que pretenden identificar factores de riesgo asociados a la cronificación del dolor tras cirugía sobre la mama (4-9).

Evidentemente, los resultados han de ser interpretados con precaución, ya que no son homogéneos en cuanto a ciertos factores determinantes, como la población estudiada, técnica quirúrgica, protocolo analgésico o seguimiento postoperatorio.

Entre los factores preoperatorios estudiados, se ha encontrado relación con la presencia de dolor en la mama antes de la intervención (10) y con ciertos factores psicosociales. Entre estos últimos, parece que los niveles de ansiedad y depresión elevados (11), así como los trastornos del sueño (12) se asocian a una mayor probabilidad de cronificación.

Otro factor que parece ser importante es la edad de la paciente, ya que la incidencia de cronificación del dolor es mayor en aquellas mujeres de menor edad. Aunque este fenómeno se observa de forma consistente en diversos estudios (5-9), algunos autores sugieren que la causa de esta asociación podría encontrarse en el hecho de que las pacientes más jóvenes padecen con frecuencia tumores más avanzados y son sometidas a intervenciones terapéuticas más agresivas (13). Otra posible causa sería un mayor componente emocional asociado en las pacientes más jóvenes (2).

Se ha observado también, aunque de forma inconstante en distintos estudios, una asociación entre el dolor crónico tras cirugía de mama y la obesidad (6).

En cuanto a los factores quirúrgicos, parece que la cirugía conservadora se asocia con una mayor incidencia de cronificación del dolor que la cirugía radical (14). No obstante, esta asociación podría deberse al factor de confusión generado por una mayor probabilidad de recibir RDT entre la población que se somete a cirugía conservadora frente a la que es sometida a mastectomía (15).

En caso de cirugía radical, las técnicas de reconstrucción quirúrgica parecen ser un factor de riesgo asociado, sobre todo los implantes, y más aún cuando estos se alojan a nivel submuscular en comparación con la inserción subglandular (16).

La disección ganglionar axilar también es un factor importante asociado al desarrollo de síntomas dolorosos crónicos (5).

Entre los factores postoperatorios, la presencia de dolor agudo postoperatorio intenso y un elevado consumo de analgésicos se asociaron significativamente al dolor crónico (17,18), así como el tratamiento radioterápico adyuvante (7) (Tabla I).

TABLA I

FACTORES ASOCIADOS A LA CRONIFICACIÓN DEL DOLOR

Dolor preoperatorio en la mama
Ansiedad/depresión/trastornos del sueño
Edad
Obesidad
Cirugía conservadora
Disección ganglionar axilar
Reconstrucción mamaria
Implante mamario submuscular
Radioterapia
Dolor agudo postoperatorio
Consumo analgésico postoperatorio

EXPRESIÓN CLÍNICA

Clásicamente se definía el síndrome postmastectomía como un síndrome doloroso crónico por desaferenciación, consistente en dolor de características neuropáticas y alteraciones de la sensibilidad en axila, pared torácica anterior o cara medial del miembro superior ipsilateral, que se ponía en relación con la lesión del nervio intercostobraquial. Este dolor típicamente se exacerba con la estimulación táctil de la zona dolorosa (alodinia mecánica) y con los movimientos del miembro superior, con la consiguiente repercusión sobre la funcionalidad.

No obstante, el dolor crónico tras cirugía de mama es una entidad más amplia y heterogénea, en la que habitualmente predomina el componente neuropático sobre el componente nociceptivo (19).

Siguiendo la clasificación de Beth F. Jung y cols. (2) podemos definir cuatro entidades clínicas diferenciadas:

1. *Mama fantasma dolorosa*: sensación de persistencia del tejido mamario extirpado, acompañada de síntomas dolorosos (13-44 %).
2. *Neuralgia intercostobraquial*: denominación actualmente recomendada para el cuadro clínico clásicamente conocido como síndrome postmastectomía. Se caracteriza por dolor y alteraciones sensitivas en el territorio de

inervación del intercostobraquial y se debe a la lesión por tracción o sección de dicho nervio o alguna de sus ramas en el procedimiento quirúrgico.

3. *Dolor en relación con el desarrollo de neuomas*: (23-49 %). Más frecuentes en cirugía conservadora que en mastectomía.
4. *Dolor por otras lesiones nerviosas*: habitualmente ramas de nervios intercostales, pectorales, toracodorsales o nervio torácico largo.

Si ampliamos la definición (dolor, parestesias, linfedema o alteración de la función del hombro), obtenemos que solo el 21 % de las mujeres sometidas a mastectomía con disección axilar está libre de síntomas 1-5 años tras la intervención quirúrgica (20).

La evolución es muy variable, aunque afortunadamente en la mayoría de los casos es benigna, con tendencia a la mejoría y disminución de las áreas dolorosas y de alodinia a lo largo de los meses (21). No obstante, otros casos pueden ser más rebeldes y es típico en el caso de mama fantasma que los síntomas dolorosos se mantengan constantes a lo largo del tiempo.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Si tenemos en cuenta los diferentes síntomas dolorosos que presentan los pacientes, junto con la variedad de técnicas quirúrgicas, podemos sugerir que la etiología no es homogénea. No obstante, el hallazgo más común es la lesión de estructuras nerviosas por el acto quirúrgico y/o la radioterapia.

La causa más evidente parece ser la lesión del nervio intercostobraquial o alguna de sus ramas. Este nervio se origina de la rama cutánea lateral del segundo nervio intercostal, suele comunicarse con el nervio cutáneo medial del brazo y pasa por la axila en su camino hacia el miembro superior, donde inerva la superficie medial y posterior del brazo desde la axila hasta el codo.

En los casos de cirugía oncológica extensa, la lesión del nervio intercostobraquial es un fenómeno casi constante, observándose alteración de la sensibilidad en el territorio de distribución de dicho nervio en el 48-84 % de las mujeres sometidas a disección ganglionar axilar.

En los casos en que se aborda quirúrgicamente el área anatómica de la axila, la lesión de este nervio es difícil de evitar, aunque también puede ocurrir en caso de cirugías que no afectan a la axila, debido a la gran variabilidad en la localización y ramificación de este nervio (22). La cirugía que afecta al cuadrante súpero-externo de la mama también puede lesionar este nervio y se asocia con frecuencia a dolor crónico.



En el caso de cirugías estéticas, como la mamoplastia de aumento, se ha observado la disfunción de nervios intercostales que condicionan disminución a largo plazo de la sensibilidad en la areola y pezón en un 15 %. En contraposición, esta lesión puede observarse con mucha más frecuencia en el caso de las mamoplastias de reducción, alcanzando una prevalencia de disfunción de nervios intercostales de hasta el 65 %.

También es muy frecuente la aparición de neuromas (tejido nervioso desestructurado originado por axones seccionados y que genera dolor neuropático que se exacerba habitualmente con la percusión del neuroma). En estos casos la opción quirúrgica puede obtener buenos resultados.

Recientemente se han intentado identificar factores psicofísicos que puedan relacionarse la predisposición individual a desarrollar los cambios funcionales neuronales asociados a la cronificación del dolor. Un estudio reciente realizó test cuantitativos sensitivos (QST) en pacientes sometidos a cirugía oncológica sobre la mama. Los resultados sugieren que ciertos pacientes (aquellos con umbrales más bajos y, por lo tanto, mayor sensibilidad al dolor en zonas del cuerpo no operadas) tienen un riesgo incrementado de dolor crónico tras cirugía de mama debido a diferencias innatas en el procesamiento de las señales dolorosas y a una especial predisposición a la sensibilización central (23).

Otras etiologías que pueden añadirse a la agresión quirúrgica y manifestarse clínicamente como dolor crónico son la recurrencia tumoral, el síndrome paraneoplásico, SDRC, neuropatía periférica por quimioterápicos como el paclitaxel o la plexitis rádica.

PREVENCIÓN

Teniendo en cuenta la relación entre el dolor crónico y la lesión de estructuras nerviosas en el acto quirúrgico, parece razonable intentar modificar la técnica quirúrgica con la intención de evitar la lesión nerviosa y prevenir la cronificación del dolor. Sin embargo, los abordajes quirúrgicos que intentan preservar los nervios (fundamentalmente el nervio intercostobraquial y sus ramas, lo cual resulta técnicamente difícil) resultaron solo parcialmente efectivos en la prevención del dolor crónico (84 vs. 53 %) (24).

Asimismo, cuando la agresividad del tumor y su diseminación lo permiten, la disminución en la frecuencia y extensión de la linfadenectomía axilar (como la generalización de las técnicas de biopsia selectiva de ganglio centinela) también mejora el pronóstico desde el punto de vista del dolor crónico (25).

La evidencia científica acumulada en lo que respecta a intervenciones farmacológicas con la intención de prevenir el dolor crónico asociado a la cirugía de mama es escasa y

las muestras estudiadas son pequeñas, lo que impide emitir recomendaciones sólidas por el momento (26).

Los fármacos evaluados fueron aquellos que clásicamente han mostrado eficacia en la prevención y tratamiento de dolor neuropático en otros escenarios clínicos.

Han obtenido resultados satisfactorios en los ensayos clínicos la crema EMLA® tópica perioperatoria (aplicación preoperatoria y luego mantenida durante 6 días) (27), la mexiletina (28), la gabapentina (29), la lidocaína (30) y la venlafaxina (31). Estos fármacos mejoran el control analgésico durante los primeros días del periodo postoperatorio de forma estadísticamente significativa y se ha observado también cierta disminución en la cronificación del dolor.

La administración de amantadina (32) y ketamina (33-35) (antagonistas del receptor NMDA) no disminuyeron la incidencia de dolor crónico. La adición de clonidina a una solución de anestésico local para la infiltración local se asoció a un mejor control del dolor agudo postoperatorio sin mejorar la frecuencia de cronificación del dolor (36).

No obstante, los estudios en este campo adolecen de un escaso tamaño muestral, lo cual, añadido al pequeño beneficio obtenido, nos hace cuestionar su efecto. Hasta que no dispongamos de más ensayos amplios y de elevada calidad metodológica, no podremos establecer con seguridad la significación clínica de estas intervenciones en cuanto a disminución del dolor crónico.

A pesar de la falta de evidencia científica concluyente, es opinión general de los autores que la estrategia analgésica multimodal en el perioperatorio es la más apropiada, incluyendo probablemente fármacos que actúen sobre las dianas que median la sensibilización neuronal y el dolor neuropático (37).

En cuanto a la aplicación de técnicas anestésicas regionales, la evidencia disponible revisada en un reciente metaanálisis sugiere que el bloqueo paravertebral ipsilateral (T2-T8) sí previene la cronificación del dolor (OR 0.37, NNT 5) (38-41).

Los estudios obtuvieron una disminución en la incidencia de dolor crónico a los 6 meses (Ibarra y cols., 2011) (41) y al año (Kairaluoma y cols., 2006) (39) en aquellas pacientes sometidas a bloqueo paravertebral preincisional en dosis única.

TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO ESTABLECIDO

Existen muy pocos estudios que evalúen la eficacia del tratamiento médico en este contexto, por lo que lo lógico es abordar este problema como un síndrome doloroso con marcado componente neuropático, de tal forma que sería

esperable obtener un cierto beneficio de fármacos antiepilépticos, antiepilepticos, antagonistas NMDA, anestésicos locales, capsaicina u opioides.

El único fármaco que ha demostrado eficacia en el dolor crónico tras cirugía de mama de forma concluyente es la amitriptilina (42).

En casos de excepcional gravedad con resistencia al tratamiento habitual y marcado compromiso de la funcionalidad del paciente, podríamos recurrir a técnicas de neuromodulación (43), aunque falta experiencia en esta indicación en concreto.

CONCLUSIONES

El dolor crónico tras la cirugía de mama es un fenómeno frecuente y de elevado impacto para el paciente.

Aunque el fenómeno que más consistentemente se ha relacionado con el dolor persiste es la lesión del nervio intercostobraquial, se hace imprescindible la realización de estudios amplios que nos permitan incrementar nuestro conocimiento sobre factores de riesgo potencialmente modificables para la cronificación del dolor tras la cirugía de mama.

Asimismo, la evidencia acerca de posibles medidas preventivas es todavía escasa. No obstante, el empleo de técnicas regionales, así como la administración de fármacos en el perioperatorio que actúen sobre la sensibilización central y el componente neuropático del dolor, parecen arrojar cierto beneficio, por lo que debemos plantearnos añadirlos a nuestro habitual arsenal terapéutico analgésico multimodal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Annals of Oncology* 1995;6:453-9.
2. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: Proposed classification and research update. *Pain* 2003;104:1-13.
3. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302:1985-92.
4. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after Breast cancer treatment: A critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain* 2011;12:725-46.
5. Nogueira EA, Bergmann A, do Amaral B, Padula AC, de Souza K, da Costa MG, et al. Post-mastectomy pain syndrome: Incidence and risk. *Breast* 2012;21:321-5.
6. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WCS, Chambers WA. Long-term follow-up breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer* 2005;92:225-30.
7. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The post-mastectomy pain syndrome: An epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99:604-10.
8. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kullick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: A prospective study. *J Pain* 2006;7:626-34.
9. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kullick DI, et al. Risk factors for acute postoperative pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain* 2005;119:16-25.
10. Kroner K, Knudsen UB, Lundby L, Hvid H. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin J Pain* 1992;8:436-50.
11. Kudel I, Edwards RR, Kozachik S, Block BM, Agarwal S, Heinberg LJ, et al. Predictors and consequences of multiple persistent postmastectomy pains. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:619-27.
12. Miaskowski C, Cooper B, Paul SM, West C, Langford D, Levine JD, et al. Identification of patient subgroups and risk factors for persistent breast pain following breast cancer surgery. *J Pain* 2012;13:1172-87.
13. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: Population based study. *BMJ* 2000;320:474-9.
14. Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:2024-31.
15. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, von SK, Kalso E. Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer: A multivariate approach. *Acta Oncol* 1997;36:625-30.
16. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after Breast Surgery: A survey of 282 women. *Pain* 1996;66(2-3):195-205.
17. Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996;68:343-7.
18. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kullick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: A prospective study. *J Pain* 2006;7:626-34.
19. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain* 2013;154:95-102.
20. Husted H, Lauridsen MC, Torsleff K, Erichsen C. Late symptoms among patients surgically treated for breast cancer. A questionnaire in the county of Southern Jutland. *Ugeskr Laeger* 1995;157:6868-72.
21. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136-8.
22. Graneck I, Ashikari R, Foley K. The post-mastectomy pain syndrome: Clinical and anatomical correlates. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1984;(3):122.
23. Schreiber KL, Martel MO, Shnol H, Shaffer JR, Greco C, Viray N, et al. Persistent pain in postmastectomy patients: Comparison of psychophysical, medical surgical and psychosocial characteristics between patients with and without pain. *Pain* 2013;154:660-8.
24. Abdullah TI, Iddon J, Barr L, Baildam AD, Bundred NJ. Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1998;85:1443-5.
25. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs. sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:648-52.
26. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilon I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD008307.
27. Fassoulaki A, Sarantopoulos C and Melemeni A. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:350-5.
28. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002;95:985-91.
29. Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101:1427-32.
30. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012;28:567-72.

31. Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain* 2010;26:381-5.
32. Eisenberg E, Pud D, Koltun L, Loven D. Effect of early administration of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist amantadine on the development of postmastectomy pain syndrome. *J Pain* 2007;8:223-9.
33. Chaparro LE, Muñoz Y, Gallo CA, Álvarez HA, Restrepo SM, Pérez N, et al. Dolor y síntomas sensoriales después de mamoplastia estética de aumento: un estudio de seguimiento a largo plazo posterior al uso intraoperatorio de ketamina. *Revista Colombiana Anestesiología* 2010;38:204-12.
34. Crousier M, Cognet V, Khaled M, Gueugniaud PY, Piriou V. Effect of ketamine on prevention of postmastectomy chronic pain. A pilot study [Effet de la ketamine dans la prevention des douleurs chroniques post-mastectomies. Etude pilote]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:987-93.
35. Malek J, Kurzova A, Bendova M, Noskova P, Strunova M, Vedral T. The prospective study on the effect of a preemptive long-term postoperative administration of a low-dose ketamine on the incidence of chronic postmastectomy pain. *Anesteziology a Intenzivni Medicina* 2006;17:34-7.
36. Mohamed SA, Abdel-Ghaffar HS. Effect of the addition of clonidine to locally administered bupivacaine on acute and chronic postmastectomy pain. *J Clin Anesth* 2013;25:20-7.
37. Kehlet H, Jensen J, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
38. Iohom G, Abdalla H, O'Brien J, Szarvas S, Larney V, Buckley E, et al. The associations between severity of early postoperative pain, chronic postsurgical pain and plasma concentration of stable nitric oxide productus after breast surgery. *Anesth Analg* 2006;103:995-1000.
39. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 2006;103:703-8.
40. Andreae MH, Andreae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD007105.
41. Ibarra MM, S-Carralero GC, Vicente GU, Cuartero del Pozo A, López Rincón R, Fajardo del Castillo MJ. Comparación entre anestesia general con o sin bloqueo paravertebral preincisional con dosis única y dolor crónico postquirúrgico, en cirugía radical de cáncer de mama. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2011;58:290-4.
42. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996;64:293-302.
43. Robb KA, Newham DJ, Williams JE. Transcutaneous electrical nerve stimulation vs. Transcutaneous spinal electroanalgesia for chronic pain associated with breast cancer treatments. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:410-9.