

ARTÍCULO DOCENTE

El cáncer de mama desde anestesia

David Peral Sánchez^{a,*} y Elena Porcar Rodado^b

^a Hospital Provincial de Castellón. Universidad Jaime I de Castellón, Comunidad Valenciana, España

^b Hospital Universitario de La Plana, Villarreal, Comunidad Valenciana, España

Recibido el 29 de mayo de 2020; aceptado el 24 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 24 de septiembre de 2020



PALABRAS CLAVE

Neoplasia de mama;
Anestesia;
Cirugía y recurrencia

Resumen Este trabajo se basa en una revisión de los aspectos más relevantes en la cirugía del cáncer de mama desde el punto de vista de la anestesiología. El objetivo principal fue describir la evidencia científica actualizada relacionada con el tema, y analizar críticamente sus conclusiones. Centramos nuestro interés en tres aspectos fundamentales: la valoración y optimización preoperatoria de los pacientes, las diferentes opciones de técnicas analgésicas a nuestro alcance, y la posible relación de la técnica anestésica empleada y el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed y la Librería Cochrane de los artículos que los autores consideraron relevantes para el tema. Tras su análisis, podemos extraer una serie de conclusiones: es fundamental el manejo multidisciplinar de las pacientes, de manera que la preparación antes de la cirugía sea la mejor posible; las técnicas analgésicas son diversas, aunque los últimos estudios parecen apoyar las técnicas de bloqueos regionales sin mostrar un claro beneficio a largo plazo; finalmente, la relación de los tipos de fármacos anestésicos con la recidiva y crecimiento tumoral está en estudio, por lo que los datos deben interpretarse con cautela.

© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Anaesthesia;
Surgery and
recurrence

Breast cancer from the perspective of anesthesia

Abstract This article is based on a review of the most relevant aspects of breast cancer surgery from the point of view of anaesthesiology. The main objective was to describe the updated scientific evidence related to the topic, and to critically analyse its conclusions. The article focuses on three main aspects: preoperative assessment and patient optimisation, the various options available for analgesic techniques, and the possible relationship between the anaesthetic technique used and the long-term prognosis of the disease. To do this, a search was carried out in PubMed and the Cochrane Library for articles that the authors considered relevant to the topic.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidperalsanchez@yahoo.es (D. Peral Sánchez).

Analysis of these articles led to a series of conclusions: multidisciplinary management of patients is essential to optimize presurgical preparation; analgesic techniques are diverse, although the latest studies seem to support regional blocking techniques without showing a clear long-term benefit; finally, the relationship of the types of anaesthetic drugs with tumour recurrence and growth is under study and therefore data should be interpreted with caution.
© 2020 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más prevalentes en nuestro medio, y una de las causas de mortalidad más importantes en población femenina. Además de las implicaciones clínicas propias de la enfermedad, sus connotaciones psicológicas, sociales, familiares y económicas la convierten en uno de los problemas de salud más relevantes y que más debe atraer nuestra atención como profesionales de la salud^{1,2}.

La cirugía del cáncer de mama se contempla como una opción curativa, aunque en múltiples ocasiones precisa del complemento de otras terapias, bien sean farmacológicas, radioterápicas, hormonales, etc.³

La participación de la anestesiología en este problema de salud se concentra en el período perioperatorio: adoptar las decisiones pertinentes para una óptima preparación, un adecuado mantenimiento de la homeostasis para llevar a cabo la intervención en el menor tiempo posible con la menor tasa de complicaciones y favorecer una recuperación precoz de los pacientes.

La valoración y preparación previas a la intervención conforman el momento en que nos enfrentamos a pacientes con un diagnóstico de cáncer. Esta situación supone un estrés psicológico que debemos comprender de forma que podamos empatizar con la paciente. Debemos además ser conocedores de las particularidades de cada caso (estadiaje, efectos de los tratamientos adyuvantes administrados, expectativas de la cirugía, resultados de los estudios preoperatorios) para programar mejor nuestra actuación.

Por otra parte, uno de los aspectos que más nos preocupa es poder lograr la mejor analgesia postoperatoria posible. Son múltiples los regímenes y técnicas que se han empleado con resultados dispares. La combinación de analgésicos no esteroideos suele ser la práctica habitual, que puede o no combinarse con la administración de opiáceos. Las técnicas regionales están actualmente en auge, sobre todo desde la implantación de los bloqueos realizados mediante control ecográfico, que ha permitido un mejor control del dolor en diferentes intervenciones (sobre todo en el campo de la traumatología), aunque en el caso de la cirugía mamaria tiene una serie de consideraciones especiales por la complejidad de su inervación.

Finalmente, un aspecto fundamental es conocer los mecanismos bioquímicos que postulan algunos estudios para que ciertos agentes anestésicos (sobre todo opioides y gases halogenados) se comporten como «facilitadores» de extensión de la enfermedad bien de manera local o en forma de metástasis. Los datos disponibles hasta el momento se basan

en estudios retrospectivos, aunque ya comienzan a obtenerse resultados de ensayos prospectivos de larga evolución. El análisis de sus resultados es fundamental para poder adaptar nuestra actitud y poder ofrecer cuidados basados en la mejor evidencia científica posible.

Así pues, realizamos esta revisión limitando la misma a la patología neoplásica mamaria, excluyendo algunos artículos que podrían ser relevantes desde el punto de vista de la cirugía reconstructiva o de carácter estético.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en PubMed y Librería Cochrane, para identificar estudios relevantes. Se emplearon como palabras de búsqueda los términos *neoplasia de mama*, *cáncer*, *mama*, *anestesia* y la combinación de *cáncer de mama*, *anestesia*, *cirugía* y *recurrencia*. Se limitó la búsqueda a los últimos 10 años, encontrando 32 artículos relevantes a criterio de los autores. También se incluyeron documentos adicionales que los autores consideraron de importancia para el tema como para justificar la discusión, incluso si quedaban fuera de los términos de búsqueda.

Aspectos anestésicos relevantes de la evaluación y manejo preoperatorio

La cirugía supone un paso fundamental dentro del tratamiento multidisciplinar de los tumores de mama. Puede llegar a ser curativa en sí misma o precisar de la combinación de diferentes agentes como la quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia u hormonoterapia.

La paciente con cáncer es un reto para el anestesiólogo por una serie de factores, como las alteraciones producidas por la propia enfermedad (anatómicas, inmunitarias, hematológicas, etc.), los efectos producidos por los tratamientos adyuvantes, así como las complicaciones inherentes al manejo quirúrgico, sobre todo en caso de cirugías radicales. Por tanto, el anestesiólogo debe adaptarse y adecuar su técnica ya desde la evaluación preoperatoria, para garantizar una adecuada evolución^{4,5}.

Valoración preanestésica

Los pacientes acuden a la consulta para su evaluación ante diferentes procedimientos, que van desde la cirugía radical hasta la implantación de un reservorio para la posterior administración de quimioterapia. Es importante una evaluación del estado de ansiedad y nerviosismo y poder solventar las dudas de la paciente mediante la información relacionada con el tipo de anestesia aconsejada, la atención

Tabla 1 Efectos secundarios producidos por terapias adyuvantes

Radioterapia	Fibrosis de tejidos blandos, neumonitis o fibrosis pulmonar, arritmias cardíacas, esclerosis coronaria, pericarditis, disfunción ventricular, bloqueo cardíaco.
Quimioterapia	Pancitopenia, alteración coagulación, náuseas y vómitos, neuropatía periférica, arritmias cardíacas, toxicidad renal o hepática, mucositis gastrointestinal, fiebre, degeneración venosa.
Hormonoterapia	Ginecomastia dolorosa, menopausia precoz, náuseas y vómitos.
Terapias biológicas	Fatiga, depresión, arritmias cardíacas, elevación de transaminasas.

preoperatoria, las opciones para el control del dolor y las posibles complicaciones^{6,7}.

La anamnesis debe recoger información relacionada con las posibles enfermedades de la paciente y su repercusión sobre su capacidad funcional. Además, se ha de recabar la información de los síntomas relacionados con el cáncer (anorexia, pérdida ponderal, fiebre, anemia, trombopenia, coagulopatía, leucopenia, dolor por infiltración tumoral, clínica compresiva por las posibles metástasis, etc.)⁸ o la posible toxicidad producida por la radioterapia⁹, quimioterapia¹⁰, hormonoterapia, así como por la terapia con agentes biológicos como el interferón¹¹ (tabla 1). Toda esta información condiciona una interpretación cautelosa de los resultados de las pruebas complementarias, que se deben relacionar con el estadio de la enfermedad (por ejemplo, la leucopenia tras un ciclo de quimioterapia, un infiltrado reticular difuso por metrotexato o la toxicidad cardíaca por los quimioterápicos como el trastuzumab o las antraciclinas, así como mayor riesgo de trombosis venosa favorecida por el tamoxifeno)¹². Se deben buscar, además, datos que orienten a una posible disfunción renal o hepática, lo que condicionará la metabolización de la mayoría de anestésicos empleados.

Las pruebas complementarias preoperatorias que se suelen indicar son una analítica completa (hemograma, hemostasia, electrolitos, función renal y hepática y glucemia), electrocardiograma de 12 derivaciones y radiografía de tórax. Estas pruebas se pueden completar con otras más complejas, como la ecocardiografía, tomografías, etc. No obstante, hemos de considerar que indicar pruebas innecesarias resulta ineficaz y costoso, y puede dar lugar a falsos positivos y retrasos innecesarios¹³.

Un aspecto de suma importancia a evaluar es el estado inmunitario de la paciente. La participación del sistema inmune en el reconocimiento de las células cancerosas y la activación de diferentes mecanismos humorales y celulares para colaborar en la defensa frente a ellas es fundamental en la evolución de la enfermedad. Diferentes factores

pueden alterar esta capacidad de defensa, como las terapias adyuvantes. Por tanto, se debe promover la realización de protocolos que optimicen la capacidad de defensa del sistema inmune, como la indicación juiciosa de las transfusiones sanguíneas, la adopción de las medidas de asepsia necesarias durante el manejo de las pacientes (procedimientos de intubación, canalización de vías o sondajes), el uso limitado de drogas inmunosupresoras (corticoides) y la disminución del estrés quirúrgico y del dolor¹⁴.

Es en el control del dolor donde quizá más manifiesta sea nuestra participación, pues es, con diferencia, uno de los temores más referidos por las pacientes, y su control un indicador de calidad asistencial, además del efecto demostrado de influir en la activación de la cascada inflamatoria y la consiguiente afectación de la correcta activación del sistema inmunitario. En este sentido, el concepto de analgesia preventiva (*preemptive analgesia*) ha cobrado cierta importancia¹⁵. Se basa en la idea de abordar el dolor posquirúrgico antes de que se inicie el estímulo agresivo, mediante el bloqueo previo de la transmisión nociceptiva a través de diferentes fármacos como opioides, ketamina, antiinflamatorios, y particularmente la realización de bloqueos nerviosos con anestésicos locales de larga duración. El adecuado control del dolor agudo postoperatorio es, además, uno de los medios para prevenir y controlar de manera más efectiva la aparición de dolor crónico posterior¹⁶, cuya relevancia ha sido probablemente infraestimada. Resulta indispensable, además, la atención desde el punto de vista psicológico para ayudar a afrontar las futuras decisiones que se hayan de tomar.

Analgesia en cirugía de mama

Las pautas analgésicas habitualmente empleadas se basan en la combinación de antiinflamatorios y opioides. En ocasiones pueden complementarse con otros fármacos como ketamina y antiepilépticos. Sin embargo, son las técnicas regionales las que están demostrando hoy en día una efectividad que obliga a una consideración especial¹⁷.

Para poder comprenderlas se expone un breve resumen anatómico y descripción somera de las diferentes técnicas, centrándonos en los aspectos más relevantes desde el punto de vista anestesiológico.

Las glándulas mamarias se sitúan entre la segunda y sexta costilla, el esternón y la línea axilar media; descansan sobre los músculos pectoral mayor, serrato anterior y en la inferior con la porción superior del oblicuo externo abdominal. La axila es una zona con forma de pirámide, cuya base está formada por la piel de la axila y por la aponeurosis clavipectoral; la cara anterior por la clavícula y los músculos subclavio, pectoral mayor y menor (envueltos por la fascia clavipectoral); la cara posterior por la escápula, el músculo subescapular, el redondo mayor y el dorsal ancho, la cara medial la forma la primera costilla, serrato e intercostales y la cara lateral por la zona de inserción muscular de la corredera bicipital.

La inervación de la mama es compleja. Los nervios que proceden del *plexo cervical* (C1-C4) son los *nervios supraclaviculares* que inervan la parte superior de la mama. Del *plexo braquial* (C5-C7) proceden el *nervio pectoral lateral* y *medial* (nervios mixtos que forman el asa de los

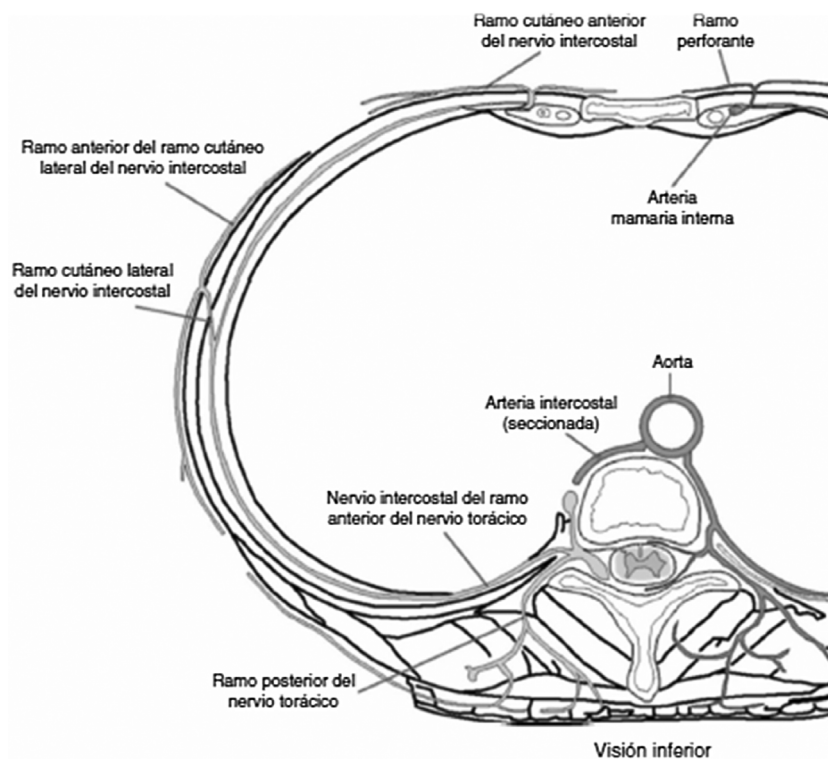


Figura 1 Analgesia en cirugía de mama.

pectorales e inervan los músculos del mismo nombre), el *torácico largo* (nervio motor que inerva el serrato, cuya lesión puede provocar escápula alada) y el *toracodorsal* (inerva el dorsal ancho; su lesión puede producir atrofia de la pared posterior axilar limitando la extensión del brazo). De los *nervios torácicos*, en su división anterior, nacen los nervios intercostales (T1-T11), que discurren entre los músculos del mismo nombre, se bifurcan en ramos cutáneos mediales y laterales, y dan inervación sensitiva a la mama llegando hasta cruzar el esternón y colaborar con parte de la inervación de la mama contralateral (fig. 1). De particular importancia es la zona areola-pezones, donde se anastomosan ramas cutáneas anteriores y laterales, sobre todo del cuarto nervio intercostal. Por otro lado, el *nervio intercostobraquial* es una rama del segundo nervio intercostal, atraviesa el compartimento axilar e inerva la parte superointerna del brazo. Es de importancia porque su lesión puede causar dolor agudo e incluso crónico en el postoperatorio.

Bloqueos regionales más empleados

Podemos considerar dos tipos de bloqueos, los *neuroaxiales* (realizados sobre el canal medular) y los *interfasiales*, en los que el AL se deposita entre dos grupos musculares, de forma que las fibras nerviosas de una determinada zona queden bloqueadas. Ambos pueden realizarse con una dosis única de anestesia local o mediante una infusión continua a través de un catéter, prolongando así su efecto. Debido a la rica inervación de la mama es difícil obtener una analgesia total de la misma, por lo que se seleccionará uno o varios tipos de bloqueo, según el tipo de cirugía a realizar.

Bloqueo epidural. Consiste en el bloqueo de unos determinados dermatomas de forma bilateral mediante la administración del fármaco en el espacio epidural. Sus

beneficios fundamentales son una adecuada calidad analgésica, menor consumo de opioides, disminución de náuseas y vómitos y acortamiento del tiempo de estancia hospitalaria. Como posibles complicaciones destaca la toxicidad por anestésicos locales, los problemas relacionados con la punción en pacientes anticoagulados y la hipotensión arterial por el bloqueo simpático¹⁸. En cirugía torácica y de mama, el bloqueo suele realizarse a nivel torácico. También podría realizarse a nivel cervical, con objeto de poder anestésiar los casos en los que se actúe sobre los músculos pectorales, al afectar a las ramas cervicales. Sin embargo no existen suficientes estudios que evalúen bien los riesgos, por lo que no se suele realizar habitualmente, a ese nivel, en esta cirugía¹⁹.

Bloqueo paravertebral. Es el bloqueo de referencia para este tipo de cirugía²⁰. Al igual que el epidural, se considera un bloqueo central. El anestésico se deposita en la zona paravertebral, bloqueando los nervios intercostales y el ganglio simpático del nivel o niveles de bloqueo, pero de forma unilateral. Clásicamente se localiza ese espacio mediante una técnica similar a la de localización del espacio epidural. Sin embargo, hoy en día suele utilizarse el control ecográfico²¹.

Bloqueo interpectoral (PECS). Consiste en la inyección del anestésico local bien entre el MPM y menor (PECS I), o bien entre ambos músculos, además de entre el pectoral menor y el SA (PECS II). Con el PECS I se bloquean los nervios pectorales medial y lateral, que son predominantemente motores, por lo que se considera en caso de cirugía reconstructiva de mama²². El PECS II bloquea, además, el nervio intercostobraquial, el torácico largo y ramas cutáneas laterales de los intercostales, pero no permite cubrir las ramas anteriores de los intercostales ni parte del complejo areola-pezones; sin embargo, aporta analgesia axilar²³.

Ambos bloqueos han demostrado efectividad en este tipo de cirugía²⁴.

Bloqueo de las ramas de los intercostales en la línea medioaxilar o serrato intercostal (BRILMA). El AL se deposita entre el serrato y los músculos intercostales externos a nivel de la línea medio axilar, sobre la quinta costilla aproximadamente. Bloquea ramas cutáneas laterales y anteriores de los nervios intercostales, bloqueando la principal inervación de la glándula mamaria, incluyendo el complejo areola-pezones, y en ocasiones la axila, dependiendo de la extensión cefálica del anestésico²⁵. Este bloqueo se asemeja a los clásicos bloqueos intercostales, con la diferencia de que se realiza una única punción y se controla ecográficamente, disminuyendo así las posibles complicaciones.

Bloqueo intercostal. Se bloquea de forma independiente cada nervio intercostal, según la zona a intervenir. Requiere de varias punciones, y aunque ha demostrado efectividad en la cirugía mamaria, no hay suficientes datos para poder afirmar su superioridad²⁶.

Bloqueo interpleural. El anestésico difunde entre la pleura parietal y visceral, bloqueando varios dermatomas torácicos. A falta de estudios comparativos, el riesgo de inyección intravascular o de neumotórax parece ser más elevado. Puede ser útil en cirugía mamaria, pero tampoco ha demostrado superioridad frente a otras técnicas²⁷.

Bloqueo del plano serrato. El anestésico se deposita entre el serrato y el dorsal ancho, bloqueando las ramas anteriores y laterales de los nervios intercostales, el nervio toracodorsal y la axila. Se ha empleado con éxito en toracotomías o fracturas costales²⁸. No suele ser de los más realizados en cirugía mamaria.

Bloqueo del plano del erector espinal (ESP). El anestésico se deposita profundo al complejo muscular erector espinal, entre éste y la apófisis transversa torácica de T4, bloqueando los ramos ventrales y laterales de los nervios intercostales²⁹. Su realización parece ser algo más sencilla que el bloqueo paravertebral y de efectividad comprobada en el tratamiento del dolor tras mastectomía radical³⁰.

La gran variedad de técnicas regionales para la cirugía de la mama nos habla sin duda de que no existe, al menos de momento, una técnica que pueda considerarse de elección. La analgesia de la mama debe plantearse de acuerdo al tipo de intervención y de paciente. Así, probablemente una tumorectomía pueda controlarse simplemente mediante analgesia con antiinflamatorios, mientras que una intervención más agresiva probablemente se beneficie de la realización de algún tipo de bloqueo regional, cuya elección deberá adecuarse al plan quirúrgico (mastectomía, vaciamiento axilar, reconstrucción mamaria, etc.) y a la experiencia en su realización.

Influencia del tipo de técnica anestésica en la evolución de la enfermedad

Existe un creciente interés por lo que acontece durante el período intraoperatorio, y que puede favorecer la liberación de células cancerosas al torrente circulatorio, favoreciendo así su crecimiento, bien a nivel regional o en forma metastásica. Tras estudiar los diferentes factores implicados en este suceso, se ha observado que la técnica anestésica podría, por sí misma, comportarse como un factor que afecte al resultado oncológico a largo plazo, al ser capaz de producir

desequilibrios en la respuesta inflamatoria e inmunológica, e inducir cambios en la funciones de proliferación, apoptosis y angiogénesis, de relevante importancia en la posterior evolución de la enfermedad³¹.

Para poder comprender el papel, protector o no, de las técnicas anestésicas respecto al cáncer de mama, debemos revisar algunos conceptos relevantes³². La *latencia tumoral* presupone la existencia de células malignas que el organismo no es capaz de detectar a través de sus sistemas de defensa, por lo que permanecen en el mismo de forma silente a causa de un equilibrio entre proliferación y apoptosis. Este hecho podría explicar en parte, el lento crecimiento de algunos cánceres, e incluso la presencia de micrometástasis desde el momento inicial del diagnóstico. Por otra parte, la *inmunovigilancia* supone que el sistema inmune sería capaz de reconocer algún antígeno expresado por las células tumorales, y así destruirlas. En este proceso es fundamental el papel realizado por las células *natural killer*, linfocitos citotóxicos y otras células defensivas^{33,34}. De hecho se ha podido constatar la persistencia de la masa tumoral en modelos animales tras la inyección de anticuerpos anticélulas *natural killer*. Otro proceso relevante en la génesis y extensión de la enfermedad es la *inmunoección*³², según el cual inicialmente el sistema inmune es capaz de detectar, eliminar o contener las células malignas, de forma que la enfermedad podría pasar como asintomática. Sin embargo, en un proceso de selección natural y adaptación, las células tumorales podrían llegar a evadir al sistema inmune, extendiéndose de manera regional o a distancia. De acuerdo con estos conceptos, los pacientes inmunodeprimidos serían más propensos a padecer ciertos cánceres frente a la población general³⁵.

En situaciones de estrés desde el punto de vista biológico (por ejemplo, en el momento de la cirugía), se desencadenan una serie de mecanismos inflamatorios, neuroendocrinos, metabólicos e inmunitarios, que pueden generar un desequilibrio entre la capacidad de defensa del organismo y el crecimiento y extensión tumoral. De hecho, recientes investigaciones sugieren que la activación adrenérgica puede favorecer de forma directa el crecimiento del cáncer, y que una amortiguación de esa respuesta al estrés, por ejemplo, mediante técnicas de analgesia regional, podría favorecer el control de la enfermedad durante el período perioperatorio³⁶.

Además del efecto inmunomodulador del estrés y el dolor, se ha podido relacionar el efecto de algunos fármacos analgésicos y anestésicos sobre el sistema inmune, al deprimir algunas de sus funciones celulares y humores. La magnitud de estos efectos depende del agente empleado^{32,33}. Diferentes estudios han relacionado la presencia de menor cantidad de células *natural killer* en sangre con diferentes anestésicos (agentes halogenados, propofol, ketamina, barbitúricos, halotano y opiáceos), y todos ellos, excepto el propofol, parecen reducir la capacidad citotóxica celular³³. Otros estudios han podido demostrar en animales un aumento de la capacidad de génesis de metástasis pulmonares mediante la activación de diversos genes a través de la IL-6 cuando eran anestesiados con sevoflurano, mientras que esto no sucedía con el uso de propofol³⁴. El caso de los opiáceos es quizá el más relevante, ya que suponen la piedra angular para el tratamiento del dolor intra y postoperatorio. El más estudiado ha sido

la morfina, con la que se ha podido demostrar en diferentes modelos de tumores diversos efectos, como el estímulo de la angiogénesis y crecimiento de células tumorales³⁵, o la inhibición de funciones del sistema inmune mediadas por las *natural killer* y linfocitos citotóxicos³⁷. Los estudios realizados con las técnicas regionales con anestésicos locales parecen evidenciar que el bloqueo de la transmisión de los estímulos nociceptivos pueden reducir la respuesta inflamatoria y neuroendocrina, disminuyendo la concentración en plasma de catecolaminas y cortisol, preservando así algunas de las funciones del sistema inmune frente al cáncer³⁸. Además, el control del dolor que pueden ofrecer, permitiría disminuir la utilización de opiáceos, por lo que sería otra forma en la que se preservaría la capacidad de las células inmunes de realizar adecuadamente su misión.

Otro concepto en investigación es el que concierne al efecto directo de algunos anestésicos (sin mediación del sistema inmune) sobre las células cancerosas. Así, parece que el uso de anestésicos volátiles podría favorecer la expresión génica en células tumorales mamarias y cerebrales³⁹, así como la mayor proliferación de células de carcinoma renal⁴⁰. Otro ensayo clínico en mujeres con cáncer de mama detectó un incremento de los factores de crecimiento endotelial vascular cuando se anestesiaron con sevoflurano y opioide, frente a aquellas que se anestesiaron con propofol y bloqueo paravertebral con AL⁴¹. Un efecto similar se ha encontrado al relacionar la técnica anestésica con propofol con la variación en la respuesta de citoquinas y metalproteinasas, en el cáncer de mama.

Un mecanismo que se postula como modulador del crecimiento de las células cancerosas es el relacionado con el *factor inducible por hipoxia*. Los tumores sólidos, en general, existen y progresan en situación de hipoxia. De esa manera, las células tumorales son capaces de resistir a la apoptosis, aumentar su angiogénesis, y volverse más agresivas y resistentes a los tratamientos^{42,43}. Ciertos anestésicos, como los gases isoflurano, desflurano y xenón, han mostrado un aumento de la capacidad de expresión de este tipo de factores, por el efecto conocido como *preacondicionamiento isquémico*. No está totalmente claro el mecanismo por el que estos fármacos afectan a la expresión de HIF, aunque entre ellos destaca el relacionado con la génesis de especies de oxígeno reactivo⁴⁴. Efecto contrario parece atribuirse al propofol, que podría disminuir la capacidad de expresión de HIF, además de reducir la posibilidad de migración e invasión de las células tumorales^{45,46}. Otros anestésicos, como los barbitúricos o el halotano, parecen modular también la expresión de *factor inducible por hipoxia* aunque por diferentes mecanismos de acción que aún no están dilucidados^{47,48}. Algunos anestésicos locales como la lidocaína y la bupivacaína no han demostrado relación con este mecanismo.

La tendencia actual de los estudios se centra en evaluar el posible beneficio de las técnicas de anestesia regional en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con cáncer, pues parece que el mecanismo de bloqueo del estímulo nociceptivo, y por tanto de la posterior cascada inflamatoria, podría justificar la extensión de su uso. Sin embargo, las conclusiones se basan en estudios generalmente de tipo retrospectivo, con escaso número de pacientes, diversas posibilidades de sesgos metodológicos, así como diferencias

importantes en los regímenes anestésicos empleados^{49,50}. Con el paso de los años, comienzan a aparecer resultados de estudios prospectivos y revisiones con un diseño más adecuado a la hora de poder extraer conclusiones de relevancia clínica. Los estudios son escépticos a la hora de apoyar la idea de que los bloqueos regionales puedan reducir la posibilidad de extensión de la enfermedad⁵¹. Destaca el estudio de Sessler et al.⁵² en el que, tras 10 años de seguimiento, se comparó la recurrencia de cáncer de mama tras cirugía curativa en un grupo anestesiado con propofol y bloqueo paravertebral, y en otro con sevoflurano y opiáceos. Aún más llamativo resulta el hecho de que tampoco se obtuvieron diferencias en el objetivo secundario, la persistencia del dolor postoperatorio.

Conclusiones

Tras revisar la literatura, podemos extraer una serie de conclusiones que, si bien no definitivas podrían ayudarnos en la toma de ciertas decisiones desde el punto de vista anestésico. Por una parte, queda claro que el manejo de la paciente con cáncer de mama es multidisciplinar. Diferentes especialidades médicas deben actuar de forma coordinada, basándose en evidencias científicas sólidas, con el objetivo único de ofrecer el mejor cuidado de las pacientes.

Desde el punto de vista del anestesiólogo, la preparación del paciente es fundamental, con objeto de optimizar su estado de salud previo a la cirugía y poder así disminuir la tasa de complicaciones. Aspectos como la nutrición, un adecuado nivel de hematocrito, optimización de función cardiorrespiratoria y atención psicológica son los pilares básicos de la atención preoperatoria.

En cuanto a la técnica anestésica a emplear, el anestesiólogo debe mantener una fluida comunicación con el equipo quirúrgico, saber cuál es el pronóstico de la paciente y las expectativas de la cirugía. De esa manera la técnica anestésica debe ser siempre aquella que, manteniendo la estabilidad de la paciente, proporcione las mejores condiciones quirúrgicas posibles y facilite una pronta recuperación postoperatoria. La realización de bloqueos regionales con anestésicos locales de larga duración podría aportar diferentes beneficios, como mejorar la estabilidad hemodinámica durante la cirugía, la calidad del despertar, y la analgesia postoperatoria, al menos durante las primeras horas tras la cirugía, por lo que sería aconsejable continuar con su realización hasta poder obtener unos resultados óptimos.

En cuanto a los fármacos anestésicos empleados, todavía no está claro si la utilización de uno u otro tipo de anestésico pueda favorecer la recidiva de la enfermedad. En todo caso, habrá que estar atentos a los resultados de los estudios prospectivos que ya van publicándose, cuyas conclusiones deben contemplarse, de momento, con prudencia.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.

Consideraciones éticas

El presente estudio ha sido realizado de acuerdo con las guías sobre ética en publicaciones científicas, en consonancia con los principios de la declaración de Helsinki y siguiendo las normas de buena práctica clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. 2016. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>.
- American Cancer Society. Breast Cancer Survival Rates. Aug 18, 2016. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>.
- American Cancer Society. Cancer Treatment and Survivorship. 2016. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures-2016-2017.pdf>.
- Howland W. Origin of oncologic anesthetic techniques. *Semin Oncol*. 1990;6:137–40.
- Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25:376–84.
- Fischer SP. Valoración preoperatoria del paciente con cáncer. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica*. 1998;3:561–74.
- Kim JH, Paik HJ, Jung YJ, Kim DI, Jo HJ, Lee S, et al. A Prospective Longitudinal Study about Change of Sleep, Anxiety, Depression, and Quality of Life in Each Step of Breast Cancer Patients. *Oncology*. 2019;97:245–53.
- Fitch JCK, Rinder CS. Terapéutica del cáncer y sus implicaciones anestésicas. En: Barasch PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. *Anestesia clínica*. Mc Graw-Hill Interamericana; 1999. p. 1435–53.
- Sekiguchi K, Kawamori J, Yamauchi H. Breast reconstruction and postmastectomy radiotherapy: complications by type and timing and other problems in radiation oncology. *Breast Cancer*. 2017;24:511–20.
- Livshits Z, Rao RB, Smith SW. An approach to chemotherapy-associated toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:167–203.
- Van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;27:26.
- Plana JC. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:409–15.
- Fischer SP. Development and effectiveness of an anesthesia preoperative evaluation clinic in a teaching hospital. *Anesthesiology*. 1996;85:196–206.
- Hadden JW. The immunology and immunotherapy of breast cancer and update. *Int J Immunopharmacol*. 1999;21:79–101.
- Cheng GS, Ilfeld BM. An Evidence-Based Review of the Efficacy of Perioperative Analgesic Techniques for Breast Cancer-Related Surgery. *Pain Med*. 2017;18:1344–65.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618–25.
- Cheng GS, Ilfeld BM. A review of postoperative analgesia for breast cancer surgery. *Pain Manag*. 2016;6:603–18.
- Doss NW, Ipe J, Crimi T, Rajpal S, Cohen S, Fogler RJ, et al. Continuous 134 thoracic epidural anesthesia with 0.2% ropivacaine versus general anesthesia for perioperative management of modified radical mastectomy. *Anesth Analg*. 2001;92:1552–7.
- Singh AP, Tewari M, Singh DK, Shukla HS. Cervical epidural anesthesia: a safe alternative to general anesthesia for patients undergoing cancer breast surgery. *World J Surg*. 2006;30:2043–7, discussion 2048–49.
- Richardson J, Lonnqvist PA. Thoracic paravertebral block. *Br J Anaesth*. 1998;81:230–8.
- Abdallah FW, Morgan PJ, Cil T, McNaught A, Escallon JM, Semple JL, et al. Ultrasound-guided multilevel paravertebral blocks and total intravenous anesthesia improve the quality of recovery after ambulatory breast tumor resection. *Anesthesiology*. 2014;120:703–13.
- Blanco R. The «pecs block»: a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia*. 2011;66:847–8.
- Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012;59:470–5.
- Bashandy GM, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:68–74.
- Diéguez García P, Fajardo Pérez M, López Álvarez S, Alfaro de la Torre P, Pensado Castiñeiras P. Abordaje guiado por ultrasonidos de los nervios intercostales en la línea medio axilar para cirugía de mama no reconstructiva y de la axila. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60:365–70.
- Shah A, Rowlands M, Krishnan N, Patel A, Ott-Young A. Thoracic intercostal nerve blocks reduce opioid consumption and length of stay in patients undergoing implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136:584e–91e.
- Kundra P, Varadharajan R, Yuvaraj K, Vinayagam S. Comparison of paravertebral and interpleural block in patients undergoing modified radical mastectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29:459–64.
- Madabushi R, Tewari S, Gautam SK, Agarwal A. Serratus anterior plane block: A new analgesic technique for post-thoracotomy pain. *Pain Physician*. 2015;18:E421–4.
- Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin LJ. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41:621–7.
- Singh S, Chowdhary NK. Erector spinae plane block an effective block for post-operative analgesia in modified radical mastectomy. *Indian J Anaesth*. 2018;62:148–50.
- Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001;14:685–91.
- Schneemilch CE, Hachenberg T, Ansoorge S, Ittenson A, Bank U. Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:616–23.
- Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg*. 2003;97:1331–9.
- Li R, Huang Y, Lin J. Distinct effects of general anesthetics on lung metastasis mediated by IL-6/JAK/STAT3 pathway in mouse models. *Nat Commun*. 2020;11:642.
- Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62:4491–8.
- Bruzzzone A, Pinerio CP, Castillo LF, Sarappa MG, Rojas P, Lanari C, et al. Alpha2-adrenoceptor action on cell proliferation and mammary tumour growth in mice. *Br J Pharmacol*. 2008;155:494–504.
- Vallejo R, De Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther*. 2004;11:354–65.
- Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S, Nakatsuka H, Kaku R, Takashima T, et al. The effects of epidural block on the distribution

- of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg.* 2001;92:463–9.
39. Huitink JM, Heimerikx M, Nieuwland M, Loer SA, Brugman W, Velds A, et al. Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. *Anesth Analg.* 2010;111:1411–5.
 40. Benzonana LL, Perry NJS, Ma D. Potential role of the PI3K pathway on renal cell carcinoma progression in vitro. In: Proceedings of the Anaesthetic Research Society Meeting, The Royal College of Anaesthetists, London, UK, November 11-12, 2010. *Brit J Anaesth.* 2011;106:428–46.
 41. Looney M, Doran P, Buggy DJ. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor beta in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology.* 2010;113:1118–25.
 42. Patel S, Simon M. Biology of hypoxia-inducible factor-2alpha in development and disease. *Cell Death Differ.* 2008;15:628–34.
 43. Generali D, Berruti A, Brizzi M, Campo L, Bonardi S, Wigfield S, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression predicts a poor response to primary chemoendocrine therapy and disease-free survival in primary human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4562–8.
 44. Hanouz J, Zhu L, Lemoine S, Durand C, Lepage O, Massetti M, et al. Reactive oxygen species mediate sevoflurane- and desflurane induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesth Analg.* 2007;105:1534–9.
 45. Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K, Oda S, Wakamatsu T, Daijo H, et al. The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *J Anesth.* 2010;24:54–60.
 46. Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, Yamanaka Y, Hayashi Y, Mashimo T, et al. Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett.* 2002;184:165–70.
 47. Wakamatsu T, Tanaka T, Oda S, Nishi K, Harada H, Daijo H, et al. The intravenous anesthetics barbiturates inhibit hypoxia-inducible factor 1 activation. *Eur J Pharmacol.* 2009;617:17–22.
 48. Itoh T, Hirota K, Hisano T, Namba T, Fukuda K. The volatile anesthetics halothane and isoflurane differentially modulate proinflammatory cytokine-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Anesth.* 2004;18:203–9.
 49. Seebacher C, Heubaum F, Kuster P, Steinert W, Koch R. Comparative analysis of narcosis and local anesthesia in surgery of malignant melanoma of the skin. *Hautarzt.* 1990;41:137–41.
 50. Tsui BC, Rashedi S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth.* 2010;57:107–12.
 51. Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. Issue 11. Art. No.: CD008877.
 52. Sessler D, Pei L, Huang Y. Recurrence of Breast Cancer After Regional or General Anaesthesia: A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2019;16:1807–15.