Revista Colombiana de Anestesiología
Colombian Journal of Anesthesiology
www.revcolanest.com.co

Revisión

Fisiopatología y tratamiento del dolor de miembro fantasma

Mayra Alejandra Malavera Angarita[a], *Sandra Carrillo Villa*[b], *Omar Fernando Gomezese Ribero*[c], *Ronald G. García*[d,e] y *Federico Arturo Silva Sieger*[f,*]

[a] *MD, Grupo Ciencias Neurovasculares, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia*
[b] *MD, Neurólogo, especialista en Neurofisiología, Grupo Ciencias Neurovasculares, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia*
[c] *MD, Anestesiólogo, Grupo de investigación de dolor, cuidado paliativo e intervencionismo en dolor, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia*
[d] *MD, PhD en neurociencias, Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos*
[e] *Escuela de Medicina, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia*
[f] *MD, MSc, neurólogo y epidemiólogo clínico, Grupo Ciencias Neurovasculares, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 24 de mayo de 2013
Aceptado el 17 de septiembre de 2013
On-line el 9 de diciembre de 2013

Palabras clave:
Miembro fantasma
Dolor
Analgésicos Opioides
Estimulación eléctrica
Sistema Nervioso Autónomo

RESUMEN

Introducción: El dolor de miembro fantasma puede ocurrir hasta en el 80% de los sujetos con amputación por trauma o enfermedad vascular periférica. Varios factores se han asociado a su generación, como el dolor preamputación, la etiología y el nivel de la amputación.
Objetivo: Revisar el estado actual de los mecanismos fisiopatológicos, las opciones de tratamiento y su eficacia en el dolor de miembro fantasma.
Métodos: Se realizó una revisión de la literatura no sistemática en las bases de datos PubMed y Cochrane sobre artículos que describieran la fisiopatología y el tratamiento del dolor de miembro fantasma.
Resultados y conclusiones: Los mecanismos fisiopatológicos propuestos aún se encuentran en investigación e incluyen factores periféricos, centrales y psicológicos. Las opciones de tratamiento continúan siendo limitadas, y menos del 10% reportan mejoría a largo plazo.
© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pathophysiology and treatment of phantom limb pain

Keywords:
Phantom Limb
Pain

ABSTRACT

Introduction: Phantom limb pain may be present in up to 80% of patients subjected to amputation because of trauma or peripheral vascular disease. Several factors have been associated with its occurrence, including pre-amputation pain, the etiology, and the amputation level.

* *Autor para correspondencia*: Calle 155A n.° 23-58, Urbanización el Bosque, Floridablanca, Colombia.
Correo electrónico: federicosilva@fcv.org (F.A. Silva Sieger).
0120-3347/$ – see front matter © 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2013.09.012

Analgesics
Opioid
Electric stimulation
Autonomic nervous system

Objective: To review the current status of the pathophysiological mechanisms, treatment options and their efficacy for the management of phantom limb pain.
Method: Non-systematic review of the literature in PubMed and Cochrane, of articles describing the pathophysiology and treatment of phantom limb pain.
Results and conclusions: The proposed pathophysiological mechanisms are still in research and include peripheral, central and psychological factors. Treatment options are still limited, and less than 10% of patients report long-term improvement.

© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dolor de miembro fantasma (DMF) se refiere a la presencia de sensaciones dolorosas en una extremidad ausente y se clasifica como un dolor de origen neuropático[1,2]. Ambroise Paré, cirujano francés, fue el primero en notar en 1552 que los pacientes se quejaban de dolor severo después de la amputación de una extremidad, postulando que factores periféricos y centrales participaban en la generación de dicha sensación. Siglos después (1872), Silas Weir Mitchell acuñó el término «dolor de miembro fantasma» para caracterizar esta entidad[3-6]. La incidencia varía desde el 2 y el 80%, independientemente de la etiología[2-4]. Tales diferencias en la incidencia reportada por diversos estudios son debidas a la falta de una definición unificada para el DMF, o que en muchos casos los pacientes no reportan el dolor por temor a ser estigmatizados como enfermos mentales[1,3,7]. La incidencia del dolor fantasma parece ser independiente del género, del nivel de la amputación y de la edad en adultos. A pesar de lo anterior, el dolor fantasma continúa siendo menos frecuente en niños y jóvenes y prácticamente no existe en sujetos nacidos sin una extremidad[1,2,8].

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en bases de datos como Pubmed y Cochrane, introduciendo las palabras clave en inglés *(Pathophysiology; Phantom limb pain; Pain; Neuropathic pain)*. Se procedió a la lectura de cada artículo y se indagaron artículos de las referencias relacionados con el tema, y de acuerdo a esta metodología se seleccionaron 51 referencias.

Resultados

Fisiopatología del dolor de miembro fantasma

El DMF puede ser de corta duración con presencia de calambres dolorosos o puede ser constante asociado a una percepción intensa de la extremidad pérdida. Se caracteriza por ser más intenso en las porciones distales, tipo punzante, palpitante, ardor o con calambres. El inicio puede ser inmediato o muchos años después de la amputación[2,9]. Estudios prospectivos han reportado que en el 50% de los sujetos puede ocurrir en las primeras 24 h luego de una amputación y en el 60-70% hasta un año después[3,7,8]. Aunque es más común después de la amputación de una extremidad, puede ocurrir posterior a la remoción quirúrgica de cualquier parte del cuerpo, como los ojos, los senos y la cara, entre otros[1,2,10].

Tabla 1 – Factores relacionados con la generación del dolor de miembro fantasma

Factores periféricos
Impulsos ectópicos desde el neuroma del muñón y el ganglio de la raíz dorsal
Alteraciones estructurales en el ganglio de la raíz dorsal y el cuerno dorsal
Formación de conexiones no funcionales
Activación simpática
Regulación al alta y baja de neurotransmisores
Alteración de canales y moléculas de transducción de señales
Pérdida selectiva de fibras tipo C
Factores centrales
Reorganización cortical
Desenmascaramiento de conexiones nerviosas
Neuroplasticidad
Incongruencia sensorial y motora
Alteraciones en la actividad glial y neuronal
Factores psicológicos
Reorganización de áreas afectivas del dolor: ínsula, giro cingulado anterior y corteza frontal

Fuente: autores.

Es posible que la aparición y naturaleza del DMF difiera dependiendo de la causa de la amputación, aunque no existen datos claros que permitan hacer conclusiones definitivas. En países occidentales las principales causas de amputación son la diabetes mellitus y la enfermedad vascular crónica, y menos frecuentemente los tumores, mientras que en otros lugares del mundo las guerras civiles y las explosiones por minas antipersona son causa de amputaciones traumáticas en sujetos saludables[3,11].

Existen algunos factores relacionados con la generación del dolor fantasma (tabla 1)[4,8,12]:

Factores periféricos

Posterior a la sección de un nervio se presenta degeneración retrógrada y acortamiento de las neuronas aferentes y, como consecuencia de la lesión, edema y regeneración de los axones, fenómeno conocido en inglés como *sprouting*, produciendo la formación de neuromas, es decir, llevando a la formación de terminaciones ampliadas y desorganizadas de fibras tipo A y C, cuya descarga es ectópica y se aumenta durante el estímulo mecánico y químico. Las fibras tipo C se caracterizan por mostrar una descarga ectópica con un patrón

irregular y lento, relacionándose con una regulación al alza o expresión de novo de canales de sodio y disminución de canales de potasio, así como una alteración de las moléculas de transducción de señales mecano-sensibles[2,4,13]. Un ejemplo de lo anterior es la anestesia local del muñón, la cual no elimina el dolor en todos los casos, mientras que la inyección de galamina —una sustancia que aumenta la conductabilidad de sodio— genera dolor fantasma[3,4]. La conexión no funcional entre axones también puede contribuir a la actividad espontánea anormal[2]. Sin embargo, el DMF está presente en algunos pacientes inmediatamente después de la amputación y antes de la formación de un neuroma, lo cual significa que este último mecanismo no explica completamente la fisiopatología del DMF[1,4].

Un sitio adicional de descarga ectópica es el ganglio de la raíz dorsal (GRD), el cual se une a la actividad ectópica proveniente del neuroma del muñón y la amplifica o produce una excitación cruzada, llevando a la despolarización de neuronas vecinas[2,4]. Se ha observado que durante la aplicación de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos o durante el bloqueo quirúrgico de la actividad simpática se produce reducción del dolor, mientras que la inyección de epinefrina lo aumenta. Varios factores externos, como la temperatura, la oxigenación y la inflamación local sobre los neuromas y el GRD, también tienen un papel crucial en la fisiopatología de esta entidad[2,9].

Factores centrales

Plasticidad espinal

Posterior a la lesión de un nervio periférico, las neuronas del cuerno posterior de la médula espinal muestran sensibilización central, proceso que se caracteriza por presentar potenciación a largo plazo, en el cual estímulos nociceptivos de corta duración generan potenciales postsinápticos aumentados durante un largo período de tiempo[14,15]. Así mismo se presenta hiperexcitabilidad, reducción de procesos inhibitorios, cambios estructurales de las terminaciones nerviosas centrales sensoriales primarias, interneuronas y proyecciones neuronales[16]. Las interneuronas gabaérgicas y glicinérgicas de la médula espinal pueden ser destruidas por una descarga rápida desde el tejido lesionado y otros efectos de la axotomía, o pueden cambiar de un efecto inhibitorio a excitatorio por influencia del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y de este modo contribuir a la hiperexcitabilidad[2,4]. Adicionalmente, existe una regulación a la baja de receptores opiáceos sobre terminaciones primarias aferentes y neuronas espinales intrínsecas, por lo que la colecistocinina, un inhibidor endógeno del receptor opioide, se regula al alza exacerbando el efecto de desinhibición[2,17,18]. Otro mecanismo que explica la sensibilización es la facilitación del receptor NMDA (N-Metil-D-aspartato) al glutamato inducida por inflamación[2,11].

La lesión nerviosa también produce conexión funcional de entradas de bajo umbral (inputs) con neuronas de proyección medular ascendentes que transmiten información nociceptiva a centros supraespinales. Un mecanismo adicional desencadenado por la lesión es la liberación de la sustancia P (producida normalmente por fibras tipo Aδ y C) por fibras mecanorreceptoras Aβ que se comportan como nociceptivas, el cual puede permitir la actividad ectópica o normal en las fibras Aβ para desencadenar o mantener la sensibilización central. Cuando lo anterior sucede, una entrada normal e inocua desde las fibras Aβ, una aferencia ectópica y aferencias de bajo umbral residuales, pueden contribuir a la sensación de dolor fantasma[2,15]. Igualmente se produce degeneración de las fibras C en la lámina II, permitiendo el crecimiento de fibras Aβ sobre esta área (normalmente terminan en las láminas III y IV), por lo que neuronas de segundo orden en la lámina II que normalmente reciben señales sensoriales de alto umbral comienzan a recibir señales de bajo umbral, produciendo percepción del estímulo táctil como nociceptivo e induciendo el fenómeno de la alodinia[2,9,15]. Por otro lado, se han propuesto alteraciones en la respuesta sensorial y motora, ya que la sensación dolorosa anormal podría estar relacionada con la incoordinación entre la intención motora y la respuesta sensorial asociada a una activación de áreas cerebrales frontales y parietales[2].

Reorganización cortical

Evidencias experimentales han mostrado que posterior a la amputación de un dedo en un mono adulto ocurre invasión de áreas neuronales adyacentes de la zona cortical que representaba el dedo amputado, correspondiendo a cambios de neuroplasticidad sobre la corteza motora primaria (M1) y somatosensorial primaria (S1)[1]. Así mismo, Ramachandran et al. observaron en 4 sujetos amputados de miembros superiores, reorganización del homúnculo de Penfield aproximadamente de 2 a 3 cm con una correspondencia entre sitios de estimulación en el rostro y sensaciones fantasma en la extremidad amputada, sugiriendo que la reorganización cortical puede generar dicho fenómeno fantasma. Sin embargo, se ha propuesto que pueden estar involucradas otras áreas cerebrales, ya que la sensación fantasma en brazos amputados puede evocarse desde regiones distales de la representación del brazo en S1, como el dedo del pie[1,2]. Adicionalmente, se ha reportado que a mayor desplazamiento de la representación de la boca hacia el área anterior del brazo, más intenso es el DMF, indicando que la reasignación topográfica se modifica con el tiempo[4].

Los factores psicológicos, aunque no parecen contribuir a la etiología, sí pueden afectar el curso y la severidad del dolor. Es probable que la reorganización ocurra no solo en áreas sensoriales del dolor sino también en áreas afectivas del dolor, como la ínsula, el giro cingulado anterior y la corteza frontal[4,8,12].

Tratamiento del dolor de miembro fantasma

Actualmente no existe un consenso claro acerca de la eficacia del tratamiento para el DMF, ya que menos del 10% de los pacientes que reciben tratamiento médico obtienen alivio del dolor por un largo período de tiempo[19-21]. El tratamiento puede ser farmacológico o no farmacológico[1,3].

Tratamiento farmacológico

Opiáceos. Los opiáceos se unen a los receptores de opiáceos periférica y centralmente, generando analgesia sin pérdida del tacto, propiocepción o estado de conciencia[1].

Huse et al.[17] realizaron un estudio cruzado, doble ciego, en 12 pacientes con DMF crónico resistente al manejo médico e intensidad mayor de 3/10 en la escala analógica visual (EAV), en quienes se administró aleatoriamente morfina oral (dosis

máxima de 300 mg/día) o placebo. Los resultados mostraron una reducción significativa del dolor durante la fase de tratamiento con morfina oral respecto al nivel basal (t = 3,51; p < 0,01) comparado con placebo (t = –1,99; p = 0,036), sin disminución significativa en este último grupo con relación al nivel basal (t = 2,18; p = 0,026). En el 42% de los pacientes tratados con morfina oral se encontró más del 50% de reducción del dolor (p < 0,05). Así mismo, Wu et al.[22] determinaron la efectividad de la morfina intravenosa (i.v.) por medio de un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 32 sujetos con DMF crónico y dolor del muñón que mostraron una disminución significativa del dolor después de 30 min de finalizada la infusión de morfina comparado con placebo (p < 0,01) (puntaje en la EAV, preinfusión de 48 y posinfusión de 30). El NNT para disminuir el dolor en 30% con morfina i.v. fue de 2. Posteriomente, Wu et al.[23] aleatorizaron 60 sujetos con dolor crónico posamputación (dolor del muñón y DMF) mayor de 3/10 en la EAV a la administración de morfina oral, mexiletina o placebo, encontrando un cambio promedio de la intensidad del dolor respecto al nivel basal (–1,4 para placebo, –1,5 para mexiletina y –2,8 para morfina; p < 0,0001). El tratamiento con morfina oral mostró mayor reducción significativa del dolor respecto al placebo y mexiletina (p = 0,0003). El NNT calculado para obtener el 50 y el 33% de reducción del dolor con morfina oral fue de 5,6 y 4,5, respectivamente. Ben Abraham et al.[24], en un estudio cruzado y doble ciego evaluaron la efectividad del dextrometomorfano oral (120 o 180 mg/día) contra placebo en 3 pacientes con DMF secundario a amputación de etiología neoplásica durante 3 semanas, encontrando que el puntaje promedio del dolor pretratamiento en la EAV para los 3 pacientes varió entre 8,5 y 10, y después de finalizadas las 3 semanas de tratamiento con 120 mg de dextrometomorfano disminuyó en un rango de 2,8 a 7,1 (p < 0,05).

Antagonistas del receptor de N-Metil-D-aspartato. Maier et al.[25], en un estudio doble ciego y controlado con placebo aleatorizaron 36 sujetos con DMF crónico a 30 mg/día de memantina o placebo. Al finalizar las 4 semanas ambos grupos de tratamiento presentaron mejoría del dolor según la Escala de calificación numérica (ECN): en el grupo de memantina disminuyó de 5,1 (± 2,13) a 3,8 (± 2,3), y en el grupo placebo, de 5,2 (± 2,02) a 3,2 (± 1,46) (p < 0,05). El porcentaje promedio de mejoría del dolor también fue similar en ambos grupos (47 y 40%, respectivamente), y el NNT obtenido fue de 4,5. Así mismo, Schwenkreis et al.[26] condujeron un estudio controlado con placebo y doble ciego en 16 sujetos con DMF crónico, quienes fueron aleatorizados a recibir hasta una dosis máxima de 30 mg diarios de memantina o placebo durante 3 semanas. Se determinó el valor de inhibición intracortical (IIC) y facilitación intracortical (FIC) con la técnica de estimulación magnética transcraneal (EMT) en el día 1 y 21 de tratamiento. El promedio del dolor basal en la ECN fue de 4,1 (1,7-6,3) para el grupo de memantina y 6,8 (0,3-7,7) para el placebo, encontrando que el grupo de memantina presentó un aumento de la IIC significativo (p < 0,05) después de 3 semanas de tratamiento (promedio de –0,3, [–13-22,0%] en el grupo placebo frente a –25,5% [–42 a +7,0%] en el grupo memantina). Así mismo, la FIC se redujo significativamente (p < 0,05) en el grupo de la memantina (promedio de –1,5% [–57,0 a +51,0%] en el grupo placebo frente a –37,7% [–131,0 a +19,0%] en el grupo de la memantina). En ambos grupos se observó una disminución promedio del dolor fantasma (grupo placebo de –0,9 [–3,2 a +1,2]; grupo memantina de –2,5 [–6,3 a +0,3, p < 0,05), sin diferencias significativas entre ambos grupos. Los mecanismos mediados por la memantina pueden influir en el aumento de la IIC y la reducción de la FIC significativamente sobre el área cerebral contralateral a la amputación. Sin embargo, los resultados sugieren que estos cambios de la excitabilidad cortical y del DMF son independientes. Así mismo, Wiech et al.[27] realizaron un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado en 8 pacientes con DMF crónico en quienes no se encontraron cambios significativos de la intensidad promedio del dolor medido con la EAV entre el nivel basal y después de 4 semanas de tratamiento con 30 mg/día de memantina o placebo y entre los 2 tratamientos (promedio basal del dolor entre ambos grupos de 40, a las 4 semanas con memantina de 42 y con placebo de 43, p = 0,16). Durante el tratamiento con memantina 5 pacientes reportaron un leve aumento del dolor (promedio basal del dolor 46,98 ± 20,38, con memantina 51,51 ± 20,61). Eichenberger et al.[28], en un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado compararon ketamina i.v. contra calcitonina, ketamina más calcitonina y placebo en 20 pacientes con DMF crónico mayor de 3/11 en la EAV. El porcentaje del cambio del dolor inmediatamente después de finalizados los tratamientos mostró que la calcitonina no fue diferente del placebo, mientras que la ketamina sola y su combinación redujeron el dolor en la EAV significativamente comparado con placebo y la calcitonina (p < 0,05).

Anticonvulsivantes. La gabapentina ejerce su efecto analgésico al unirse a la subunidad δ2α de los canales de calcio dependientes de voltaje de las neuronas del asta posterior[9]. Bone et al.[29] evaluaron la gabapentina en un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo en 19 pacientes (promedio de edad: 56 años) con DMF crónico e intensidad mayor a 4/10 en la EAV. Se administró un máximo de 2,4 g/día de gabapentina durante 6 semanas separado por un periodo de una semana sin tratamiento, encontrando que la diferencia promedio de la intensidad del dolor en la EAV del grupo con gabapentina fue significativamente mayor que el placebo al final del tratamiento (3,2 ± 2,1 contra 1,6 ± 0,7; p = 0,03). Smith et al.[30] realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado en 24 sujetos con DMF crónico e intensidad mayor de 3/10 en la ECN, quienes recibieron 3,6 g/día de gabapentina. Al final del tratamiento no se encontraron diferencias significativas en el cambio del puntaje del dolor pre y postratamiento en ambos grupos (0,94 ± 1,98 frente al placebo de 0,49 ± 2,20; p = 0,70). El análisis conjunto de los resultados de los 2 anteriores estudios para el cambio en la intensidad del dolor respecto al placebo mostró una diferencia promedio de –1,16 (IC 95%, –1,94 a –0,38; p = 0,004) a favor de la gabapentina[31]. Por otro lado, a pesar de que la carbamazepina se ha usado en el manejo del dolor neuropático, solo existe un caso reportado en DMF con resultados negativos[19,32]. Aunque la pregabalina es recomendada como una opción de primera línea para el manejo del dolor neuropático, se han reportado pocos casos en DMF. Aún no existe evidencia sólida que soporte el uso de otros anticonvulsivantes como el topiramato, la lamotrigina y la oxcarbamacepina,

aunque han mostrado éxito en pocos reportes de casos[33]. Adicionalmente la fenitoína, el primer anticonvulsivante usado como antinociceptivo, no ha tenido evidencia consistente en la reducción del dolor de origen neuropático[34].

Antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos son los más comúnmente utilizados, y modulan el dolor a través del bloqueo de canales de calcio y sodio, la inhibición de la recaptación de monoaminas y el bloqueo del receptor NMDA[21]. Robinson et al.[35] compararon la amitriptilina en dosis de 125 mg/día contra el mesilato de benzotropina en 39 sujetos con dolor fantasma crónico, y no encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en la ECN ($3{,}1 \pm 2{,}7$ para la amitriptilina frente a $3{,}1 \pm 2{,}9$ para la benzotropina; $p < 0{,}05$) luego de 6 semanas de tratamiento. Así mismo, una revisión sistemática mostró que la amitriptilina no es efectiva en el tratamiento del DMF[36]. Otros antidepresivos, como la duloxetina, la venlafaxina, la clorimipramina y la nortriptilina, se han estudiado solo en reportes de casos[33].

Calcitonina. El mecanismo de acción de la calcitonina en el DMF aún se desconoce[9]. Jaeger y Maier[37] compararon calcitonina frente al placebo en 21 sujetos con DMF severo posterior a un período comprendido entre 0 y 7 días de la amputación. Si el dolor era mayor de 3 en la EAN se administraba la primera infusión de calcitonina o placebo, y en caso de persistir el dolor mayor a 3 se repetía la infusión (cruzado). Después de 24 h de 200 UI de calcitonina, se disminuyó el promedio del dolor de 7 a 4 en ambos grupos ($p < 0{,}001$), independientemente de si la administración de calcitonina o el placebo fue primero. En el grupo placebo no se encontraron cambios del puntaje del dolor (promedio de 7 en la EAN, $p > 0{,}1$). Eichenberger et al.[28] evaluaron la intensidad del dolor con la EAV a las 48 h de infusión con similar dosis sin encontrar mejoría. El número de sujetos que tuvieron más del 50% de mejoría del dolor no fueron diferentes del grupo placebo en los 2 anteriores estudios evaluados (2 de 20 frente a 1 de 19). Estos resultados contradictorios podrían ser explicados porque la calcitonina podría no tener efecto sobre la sensibilización central en el DMF crónico[30,37].

Anestésicos. Casale et al.[38], en un estudio doble ciego, controlado con placebo y cruzado, evaluaron la inyección miofacial contralateral al área del dolor con la administración única de 2,5 mg de bupivacaína en 8 pacientes con DMF crónico, sin diferencias significativas del dolor en ambos grupos antes de la primera (EAV de $7{,}6 \pm 1$ frente $7{,}7 \pm 0{,}6$; $p = 0{,}9$) o segunda inyección (EAV de 8 ± 1 frente a $7{,}6 \pm 0{,}3$; $p = 0{,}45$), encontrando en el grupo de la bupivacaína disminución significativa del puntaje del dolor frente al placebo 1 h después de su administración ($-5{,}3 \pm 1{,}4$ vs $-1{,}5 \pm 1{,}3$; $p = 0{,}003$). La lidocaína fue inefectiva después de 30 min de infusión a 4 mg/kg ($p > 0{,}05$) en 31 sujetos con DMF crónico, lo anterior probablemente por la acción de la lidocaína a nivel periférico con un menor efecto central, el cual disminuye la descarga ectópica. Los mecanismos de la disminución del dolor con la inyección de los anestésicos locales aún no se conocen exactamente[31].

Por otro lado, Lambert et al.[39] aleatorizaron 30 sujetos para la administración de bupivacaína epidural (0,166%, 2 a 8 ml/h) y diamorfina (0,2 a 0,8 mg/h) 24 h antes, durante la cirugía y 3 días posoperatorio (14 pacientes), o a la administración de buvipacaína perineural (0,25%, 10 ml/h) intra/posoperatoria (16 pacientes), encontrando que a los 3 días, 6 y 12 meses de seguimiento, el 29, el 63 y el 38% del grupo epidural frente al 44, al 88 y al 50% del grupo perineural presentaban dolor fantasma ($p = 0{,}32$; $p = 0{,}25$; $p = 0{,}61$, respectivamente). Concluyeron que el bloqueo epidural antes de 24 h de la amputación no es superior a la infusión local de anestésico perineural en prevenir el DMF. Así mismo, Borghi et al.[40] realizaron un estudio prospectivo en 62 pacientes con DMF a quienes se les administró ropivacaína 0,5% intraoperatoriamente (5 ml/h) continuando en promedio durante 30 días posoperatorio. Si el puntaje en la escala de calificación verbal (ECV) era mayor de 1 se restauraba la infusión de ropivacaína, si se mantenía entre 0-1 la infusión se descontinuaba. Después del primer día posoperatorio, el 73% de los pacientes tenían un puntaje mayor de 2 en la ECV; sin embargo, a los 12 meses de seguimiento la incidencia de dolor severo a intolerable fue del 3%, mientras el 84% referían ausencia del dolor, concluyendo que la infusión prolongada perineural de ropivacaína posoperatoria mostró ser una terapia efectiva en el tratamiento del DMF probablemente por prevención de la transmisión de entradas (inputs) nociceptivas desde las fibras A y C durante un período de tiempo prolongado, evitando el disparo espontáneo y aumentado de las terminaciones nerviosas centrales que pueden mantener la sensibilización central y los cambios permanentes estructurales en la región sináptica del cuerno posterior de la médula espinal.

Tratamiento no farmacológico

Dentro de este tipo de tratamientos se ha aplicado la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET), la terapia electroconvulsiva (TEC), la terapia del espejo, la acupuntura, la estimulación cerebral profunda y de la médula espinal, entre otras[1,41].

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. La técnica consiste en un generador portátil de corrientes eléctricas que atraviesan la superficie intacta de la piel y activan fibras nerviosas. Su acción depende del tipo de fibras estimuladas, ya que si estimula fibras Aβ de diámetro grande produce analgesia segmentaria (convencional), y si estimula fibras Aδ de diámetro pequeño produce analgesia extra segmentaria[41]. Mulvey et al.[42] publicaron un metaanálisis para evaluar la efectividad analgésica de la ENET en el tratamiento del DMF y dolor del muñón en adultos amputados, mostrando que no existe ningún estudio clínico aleatorizado que examine la efectividad de esta terapia en el dolor fantasma. Posteriormente, Mulvey et al.[43] evaluaron el efecto de la ENET en 10 sujetos con DMF que tenían un puntaje mayor de 3 en la ECN y que usaban prótesis, encontrando que la intensidad promedio del dolor se redujo en $1{,}8 \pm 1{,}6$ en reposo ($p < 0{,}05$) y $3{,}9 \pm 1{,}9$ en movimiento a los 60 min de la terapia ($p < 0{,}05$), y concluyendo que la ENET tiene potencial para reducir el DMF durante el reposo y movimiento.

Terapia electroconvulsiva. Rassmussen et al. reportaron 2 casos con DMF severo (9 y 10/10 en la EAV) refractario a múltiples terapias y sin trastornos psiquiátricos concomitantes, quienes recibieron 5 sesiones de TEC; después de finalizado el tratamiento, se presentó mejoría del dolor en uno de los casos

y remisión hasta después de 3,5 años de seguimiento. Sin embargo el mecanismo de acción aún no está completamente dilucidado y no hay estudios aleatorizados[44].

Terapia del espejo. Esta alternativa de tratamiento fue propuesta por Ramachandran et al.[45] en 1996 y consiste en imaginar el movimiento de la extremidad amputada y al mismo tiempo observar a través de un espejo el movimiento normal de la otra extremidad. Lo anterior aumenta la reorganización e integración de la incoordinación entre la retroalimentación visual y propioceptiva. Se basa en la teoría propuesta de la neurona en espejo descrita por Rossi et al.[46], en la que una neurona en espejo dispara cuando un sujeto observa y actúa la misma acción en la extremidad contralateral. Chan et al.[47] aleatorizaron 18 sujetos con DMF a un grupo de terapia del espejo, otro con espejo cubierto y un grupo entrenado en visualización mental. La terapia consistió en 15 min/día en los que se evaluó la severidad del dolor a las 4 semanas de tratamiento, encontrando disminución del dolor en el 100% del grupo del espejo, en el 17% del grupo con espejo cubierto y en el 33% del grupo de visualización mental, presentándose en estos 2 últimos grupos empeoramiento del dolor en el 50 y el 67%, respectivamente. Al comparar los cambios en el puntaje de la EAV a las 4 semanas, las diferencias en el grupo del espejo respecto a las otras terapias fueron significativas ($p = 0{,}04$ y $p = 0{,}002$). A pesar de que los mecanismos aún se encuentran en investigación, los resultados sugieren que esta terapia podría ser útil en disminuir el dolor en amputados.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva. Existe evidencia que una única sesión de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) puede mejorar transitoriamente el dolor en pacientes con dolor neuropático crónico. La mayoría de los estudios hasta la fecha han aplicado estimulación sobre el hemisferio ipsilateral al dolor[48]. Töpper et al.[49] no encontraron mejoría del dolor en 2 pacientes con DMF a quienes se les administró EMTr (15 Hz, 2 s) durante 3 semanas sobre la corteza parietal contralateral. En contraste, Di Rollo y Pallanti[48] realizaron el reporte de un caso con DMF tratado con EMTr a 1 Hz (durante 15 min, 600 estímulos/sesión) sobre la corteza motora contralateral a la amputación, mostrando que a las 3 semanas de tratamiento el dolor se redujo en 33%. Sin embargo se necesitan estudios aleatorizados y controlados que permitan determinar la efectividad de esta terapia.

Acupuntura. Bradbrook[50] reportó 3 casos de pacientes con DMF agudo y crónico que recibieron acupuntura sobre la extremidad contralateral con el fin de estimular entradas (inputs) aferentes normales al sistema nervioso y producir analgesia. Los cambios en la intensidad del dolor fueron medidos con la EAV, mostrando disminución del dolor en 2 de los 3 casos después de finalizado el tratamiento. Sin embargo, hasta el momento solo existen reportes de casos que describen el efecto de la acupuntura y no hay estudios con un diseño metodológico que permita generar conclusiones.

Conclusión

Actualmente la evidencia de las alternativas farmacológicas y no farmacológicas en el tratamiento del DMF carece de estudios con un tamaño de muestra que garanticen poder, que sean aleatorizados y con evaluación ciega de los desenlaces, por lo que se requieren más estudios con buen diseño metodológico para clarificar la eficacia del tratamiento y realizar recomendaciones más fuertes en la práctica clínica.

Financiación

Soportado por el Instituto de Ciencia y Tecnología. COLCIENCIAS. Código número 6566-49-326169.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom limb pain: Theories and therapies. Neurologist. 2010;16:277–86.
2. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? Nat Rev Neurosci. 2006;7:873–81.
3. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. Br J Anaesth. 2001;87:107–16.
4. Flor H. Phantom-limb pain: Characteristics, causes, and treatment. Lancet Neurol. 2002;1:182–9.
5. Chahine L, Kanazi G. Phantom limb syndrome: A review. Middle East J Anesthesiol. 2007;19:345–55.
6. Nathanson M. Phantom limbs as reported by S. Weir Mitchell. Neurology. 1988;38:504–5.
7. Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: A systematic review. Clin J Pain. 2002;18:84–92.
8. Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain. Curr Rev Pain. 2000;4:166–70.
9. Nikolajsen L. Postamputation pain: Studies on mechanisms. Dan Med J. 2012;59:B4527.
10. Bosmans JC, Geertzen JH, Post WJ, van der Schans CP, Dijkstra PU. Factors associated with phantom limb pain: A 31/2-year prospective study. Clin Rehabil. 2010;24:444–53.
11. Muller A, Sherman R, Weiss J, Addison R, Carr D, Harden RN. Neurophysiology of pain from landmine injury. Pain Med. 2006;7 Suppl 2:S204–8.
12. Wolff A, Vanduynhoven E, van Kleef M, Huygen F, Pope JE, Mekhail N. 21. Phantom pain. Pain Pract. 2011;11:403–13.
13. Gorodetskaya N, Constantin C, Jänig W. Ectopic activity in cutaneous regenerating afferent nerve fibers following nerve lesion in the rat. Eur J Neurosci. 2003;18:2487–97.
14. Lasch K, Lynch NT, Rutherford K, Sherman C, Webster D. Psychological and cultural influences on pain and recovery from landmine injury. Pain Med. 2006;7 Suppl 2:S213–7.
15. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. Pharmacol Ther. 2006;109:57–77.
16. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. Pain. 2000;88:113–8.

17. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain. 2001;90:47–55.
18. Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ, Hökfelt T. The role of spinal cholecystokinin in chronic pain states. Pharmacol Toxicol. 2002;91:398–403.
19. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: Mechanisms and treatment approaches. Pain Res Treat. 2011;2011:864605.
20. Shanthanna H, Huilgol M, Manivackam VK. Early and effective use of ketamine for treatment of phantom limb pain. Indian J Anaesth. 2010;54:157–9.
21. Flórez S, León M, Torres M, Reyes F, Serpa JC, Ríos AM. Pharmacological management of neuropathic pain. Rev Colomb Anestesiol. 2009;37:356–72.
22. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: A randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. Anesthesiology. 2002;96:841–8.
23. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. Anesthesiology. 2008;109:289–96.
24. Ben Abraham R, Marouani N, Kollender Y, Meller I, Weinbroum AA. Dextromethorphan for phantom pain attenuation in cancer amputees: A double-blind crossover trial involving three patients. Clin J Pain. 2002;18:282–5.
25. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. Pain. 2003;103:277–83.
26. Schwenkreis P, Maier C, Pleger B, Mansourian N, Dertwinkel R, Malin JP, et al. NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. Acta Neurol Scand. 2003;108:179–84.
27. Wiech K, Kiefer RT, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. Anesth Analg. 2004;98:408–13.
28. Eichenberger U, Neff F, Sveticic G, Björgo S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. Anesth Analg. 2008;106:1265–73.
29. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med. 2002;27:481–6.
30. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. J Rehabil Res Dev. 2005;42:645–54.
31. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. Cochrane Database Syst Rev. 2011;12:CD006380.
32. Patterson JF. Carbamazepine in the treatment of phantom limb pain. South Med J. 1988;81:1100–2.
33. Fang J, Lian YH, Xie KJ, Cai SN. Pharmacological interventions for phantom limb pain. Chin Med J (Engl). 2013;126:542–9.
34. Mishra S, Bhatnagar S, Singhal AK. High-dose morphine for intractable phantom limb pain. Clin J Pain. 2007;23:99–101.
35. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: Results of a randomized controlled study. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85:1–6.
36. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. Med Gen Med. 2007;9:36–41.
37. Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: A double-blind study. Pain. 1992;48:21–7.
38. Casale R, Ceccherelli F, Labeeb AA, Biella GE. Phantom limb pain relief by contralateral myofascial injection with local anaesthetic in a placebo-controlled study: Preliminary results. J Rehabil Med. 2009;41:418–22.
39. Lambert AW, Dashfield AK, Cosgrove C, Wilkins DC, Walker AJ, Ashley S. Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. Reg Anesth Pain Med. 2001;26:316–21.
40. Borghi B, d'Addabbo M, White PF, Gallerani P, Toccaceli L, Raffaeli W, et al. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: The effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. Anesth Analg. 2010;111:1308–15.
41. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation: Mechanisms, clinical applications and evidence. Reviews in Pain—A British Pain Society Publication. 2007;1:5.
42. Mulvey MR, Bagnall AM, Johnson MI, Marchant PR. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD007264.
43. Mulvey MR, Radford HE, Fawkner HJ, Hirst L, Neumann V, Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation for phantom pain and stump pain in adult amputees. Pain Pract. 2013;13:289–96.
44. Canavero S, Bonicalzi V. Electroconvulsive therapy and pain. Pain. 2001;89:301–2.
45. Kim SY, Kim YY. Mirror therapy for phantom limb pain. Korean J Pain. 2012;25:272–4.
46. Rossi S, Tecchio F, Pasqualetti P, Ulivelli M, Pizzella V, Romani GL, et al. Somatosensory processing during movement observation in humans. Clin Neurophysiol. 2002;113:16–24.
47. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. N Engl J Med. 2007;357:2206–7.
48. Di Rollo A, Pallanti S. Phantom limb pain: Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in unaffected hemisphere. Case Report Med. 2011;2011:130751.
49. Töpper R, Foltys H, Meister IG, Sparing R, Boroojerdi B. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. Clin Neurophysiol. 2003;114:1521–30.
50. Bradbrook D. Acupuncture treatment of phantom limb pain and phantom limb sensation in amputees. Acupunct Med. 2004;22:93–7.