

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/349463016>

DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA. OPCIONES DE TRATAMIENTO: ¿EXISTE UN ALGORITMO CLÍNICO?

Chapter · February 2021

CITATIONS

0

READS

2,097

5 authors, including:



J. Cid

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo

48 PUBLICATIONS 109 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Leticia Gómez-Caro

Complejo Hospitalario de Toledo

13 PUBLICATIONS 72 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Beatriz Romerosa Martínez

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

1 PUBLICATION 0 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Neurostimulation [View project](#)

DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA. OPCIONES DE TRATAMIENTO: ¿EXISTE UN ALGORITMO CLÍNICO?*

*José Cid Calzada, Raúl Parra Jareño, Leticia Gómez-Caro,
Manuel Mareque Ortega, Beatriz Romerosa Martínez*

Unidad de tratamiento del Dolor
Servicio de Anestesia, Reanimación y U del Dolor
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de Dolor de Miembro Fantasma (DMF) se realizó en 1552 por el cirujano barbero Ambroise Paré, pero el término actual lo acuñó en 1866 el neurólogo Silas Weir Mitchell, que atendió muchos pacientes amputados durante la guerra de Secesión Norteamericana¹. La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el DMF como "dolor referido a una extremidad amputada total o parcialmente"².

Se trata de una modalidad de dolor neuropático crónico que sufren el 45-85% de los pacientes que se someten a una amputación mayor de miembro superior o inferior, y produce discapacidad en cerca de dos tercios de los amputados^{3,4}. El dolor de muñón (DM) es el que se produce en la región restante de la extremidad amputada, y sensación de miembro fantasma (SMF) es la producida en la parte del cuerpo que ya no existe.

También puede darse en la mastectomía, especialmente si esta se realiza antes de la menopausia².

AMPUTACIONES

La causa principal de amputación de miembro inferior en EEUU es la enfermedad vascular periférica (54%) incluyendo diabetes y enfermedad arterial periférica, trauma (45%) y cáncer (menos del 2%), mientras que las de miembro superior son trauma (77%), ausencia congénita de miembro superior, y tumores (6%)⁵. En España se realizan más de 5.000 amputaciones mayores de extremidad inferior (AMEI) anualmente, 57% en pacientes con diabetes tipo 2⁶.

* Este capítulo debe referenciarse como: CID CALZADA J, PARRA JAREÑO R, GÓMEZ-CARO ÁLVAREZ-PALENCIA L, MAREQUE ORTEGA M, ROMEROSA MARTÍNEZ B. *Dolor de miembro fantasma. Opciones de tratamiento: ¿Existe un algoritmo clínico?* En: J. De Andrés (editor). *Puesta al día en Anestesia Regional y Tratamiento del Dolor*. Vol XXI. ISSN 1578-5580. Barcelona. Editorial MRA; 2018. p. 609- 641.

A pesar de la mejora en los resultados a largo plazo, la mortalidad intrahospitalaria tras AMEI en pacientes con diabetes tipo 2 se ha mantenido estable desde 2001 a 2012, con cifras de 9.7% y 9.5% respectivamente^{6,7}. En Andalucía se realizaron 16.210 amputaciones entre 1998 y 2006. El 72.6% eran diabéticos y el 66.4% hombres. La incidencia de amputación en la población diabética era de 344 por 100.000 habitantes entre 2004-2006⁸.

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA

A menudo se confunde el DMF con el dolor o sensación en las áreas adyacentes a la parte amputada, lo que se denomina Dolor del Muñón (DM). También debe distinguirse de la Sensación de Miembro Fantasma (SMF), que es la percepción no dolorosa del miembro amputado. El “telescopaje” se refiere a la situación en la que la parte distal del miembro fantasma se aproxima gradualmente al muñón residual, de forma que con el tiempo solamente el pie, mano o dedos se perciben en éste⁹. En la figura 1 se muestra una clasificación del dolor por amputación, y en la tabla 1 se describen las definiciones de los términos usados con más frecuencia en el dolor crónico post-amputación (DCPA)¹⁰.

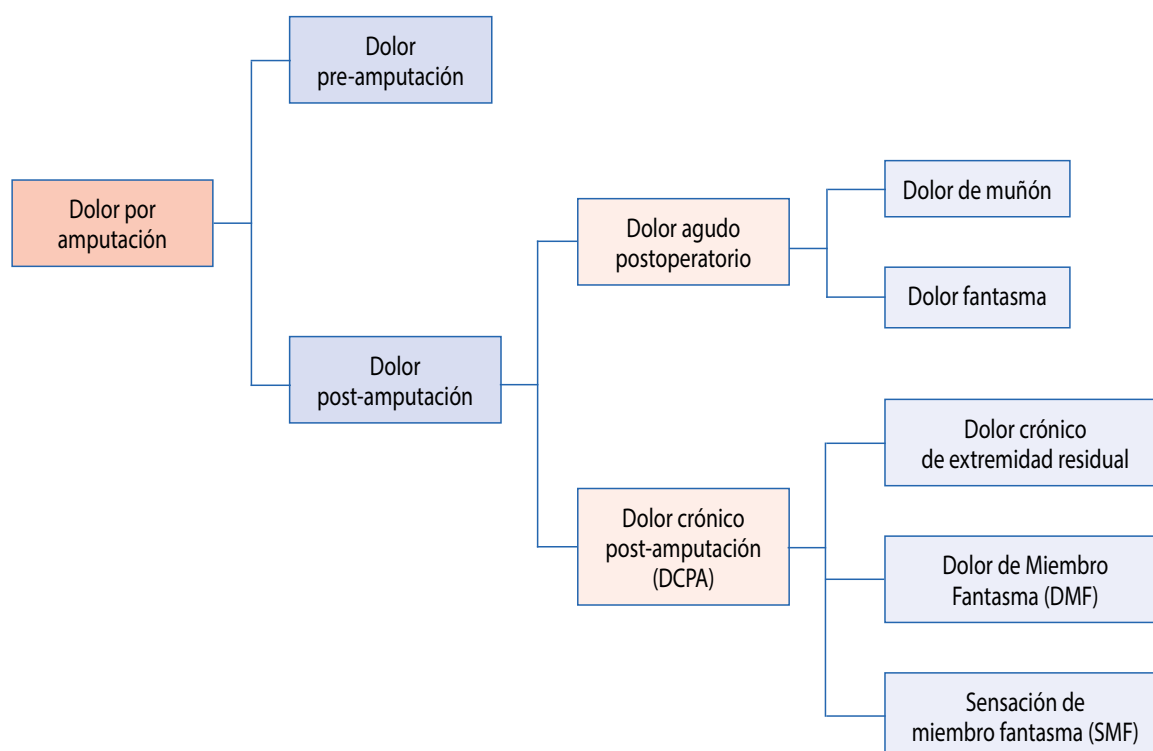


Figura 1. Clasificación del Dolor por Amputación. Tomado de SRIVASTAVA, D. *Chronic post-amputation pain: peri-operative management-Review*. British Journal of Pain. 2017, Vol 11(4) 192-202.

Tabla 1. Definiciones de los términos usados con más frecuencia en el dolor crónico post-amputación

Tipo de Dolor	Descripción
Dolor pre amputación	Dolor preexistente antes de la cirugía. Puede deberse a isquemia vascular (e inflamación), diabetes u otras causas. Normalmente hay componentes nociceptivos y neuropáticos. Los pacientes con isquemia crítica sufren dolor moderado a severo con un EVA medio de 7.5/10.
Dolor Agudo postoperatorio	El dolor se localiza en el muñón residual y es agudo y punzante. Normalmente de tipo nociceptivo y suele resolverse en unas pocas semanas, pero ocasionalmente hay características neuropáticas.
Dolor post-amputación crónico (CPAP)	El dolor persiste más de 2-3 meses tras la amputación.
Dolor de muñón	Dolor en la parte restante de la extremidad amputada. En la mayoría de los pacientes se resuelve con la cicatrización. Si persiste el dolor del muñón, puede ser un factor de riesgo de CPAP. Clarke et al y Buchheit et al subdividen el dolor de muñón en somático o neuropático. Las causas neuropáticas de dolor de muñón incluyen neuroma, Síndrome de Dolor Regional Complejo (SDRC) y Neuralgia en Mosaico..
Dolor de Miembro Fantasma (DMF)	El dolor se experimenta en el miembro que ya no está. Descrito en términos neuropáticos: quemante, punzante, escozor, etc. El DMF normalmente se desarrolla en la primera semana en el 25% de los amputados.
Sensación de Miembro Fantasma (SMF)	Sensación percibida en el miembro que ya no está. Los pacientes también describen “telescopaje”, es decir, las partes distales (dedos por ej.) se perciben más cercanos al muñón.
Osificación heterotrófica	El depósito de calcio en los tejidos blandos del muñón (osificación heterotrófica) se observa en el 65% de los amputados traumáticos, y se ha reconocido como una causa de dolor persistente del muñón.

Tomado de SRIVASTAVA, D. *Chronic post-amputation pain: peri-operative management-Review*. British Journal of Pain. 2017, Vol 11(4) 192-202.

El DMF se clasifica como dolor neuropático, mientras que el DM y el dolor postamputación son dolores nociceptivos. El DMF es normalmente más intenso en la porción distal del miembro fantasma y puede desencadenarse o exacerbarse por factores físicos (presión en el muñón, horas del día concretas, clima etc.) y psicológicos (estrés emocional). Se describe como agudo, lacerante, quemante, eléctrico, nervioso, calambre etc. Suele asociarse con movimientos particulares o posiciones del miembro fantasma. La SMF no suele ser estresante ni dolorosa, y se describe como hormigueos, pinchazos, picor etc.¹¹.

Aunque la sensibilidad del miembro fantasma se ha estudiado sobre todo en relación a la sensación dolorosa, los pacientes también experimentan sensaciones anormales como movimientos voluntarios de los miembros. Los movimientos fantasma se obtienen indirectamente del miembro intacto que mimetiza sincrónicamente los movimientos del miembro fantasma.

Realizar movimientos fantasma se percibe como natural pero requiere esfuerzo, y aunque los tipos de movimientos fantasma realizados por los pacientes son variables, todos son capaces de realizar flexión/extensión del pulgar y apertura/cierre global de la mano, siendo los movimientos de extensión del dedo un 24% más rápidos que los de flexión. El número y tipos de movimientos fantasma ejecutados, y sus características, están relacionadas con el tiempo transcurrido entre la amputación y la exploración, lo que indica la persistencia de adaptación neural post-amputación. Existe la hipótesis de que el enlentecimiento de los movimientos fantasma percibidos se produce por un *feedback* propioceptivo alterado, que no puede recalibrarse debido a la falta de *feedback* visual durante la realización de movimientos fantasma¹².

EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA

Hay unos 1.7 millones de personas amputadas viviendo en EEUU⁵, de las cuales 45-85% sufren dolor neuropático crónico como DMF, que comienza a los pocos días o semanas de la amputación¹³. La prevalencia reportada en una población china es del 29%¹⁴, y del 45% en población india¹⁵. Los periodos de inicio del DMF tienen dos picos, que pueden aparecer desde pocos días a un mes tras la amputación, por razones todavía no bien dilucidadas, y el segundo un año después de la amputación con una disminución de la prevalencia que va pasando con el tiempo. El comienzo del dolor ocurre en las primeras 24h en el 50% de los pacientes tras la amputación, y en la primera semana en otro 25% de los pacientes¹⁶. La prevalencia de DMF es mayor en las amputaciones de miembro superior que en las del inferior; y más frecuente en mujeres que en hombres. El nivel de DMF aumenta a medida que pasa el tiempo desde la amputación, y la presencia de dolor pre-amputación aumenta el riesgo de desarrollar DMF, particularmente más la intensidad que la duración del mismo^{17, 13}. En la mayoría de los pacientes, la frecuencia e intensidad del dolor disminuye con el tiempo, aunque si el dolor persiste durante más de 6 meses, el pronóstico de que disminuya es peor. En el 5-10% de los casos persiste un dolor severo¹³. La prevalencia del dolor residual del muñón es del 51% y la de la sensación de Miembro Fantasma es del 53-100%. Parece ser menos frecuente si la amputación inicial se trata de forma activa y se utiliza una prótesis precozmente. Puede tener una duración de por vida, afectando muy negativamente la calidad de vida del paciente.

Probablemente haya factores tanto en el Sistema Nervioso Central (SNC) como en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) que jueguen un papel en la frecuencia y persistencia de dolor en el miembro amputado.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DOLOR CRÓNICO TRAS AMPUTACIÓN DE UNA EXTREMIDAD

No hay mucha evidencia como para atribuir factores de riesgo específicos al desarrollo de dolor crónico postamputación (figura 2):

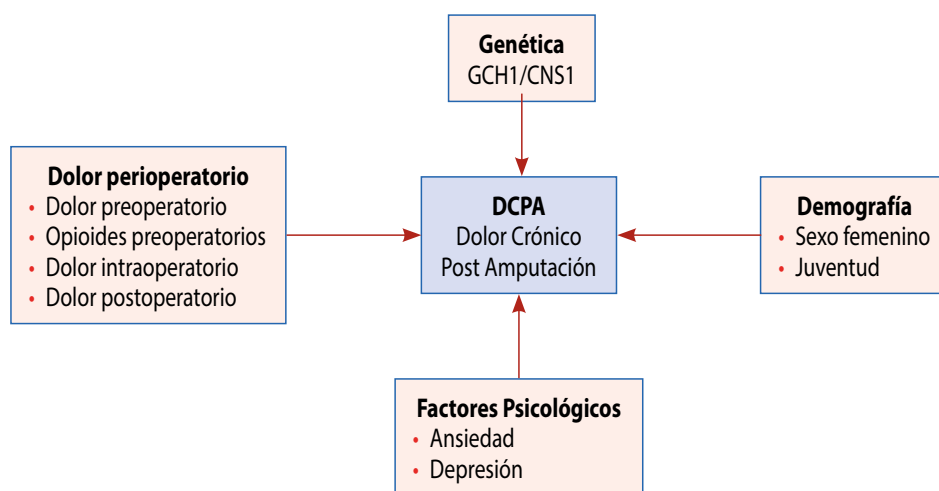


Figura 2. Factores de Riesgo para desarrollar Dolor Crónico Post Amputación. Tomado de SRIVASTAVA, D. *Chronic post-amputation pain: peri-operative management-Review*. British Journal of Pain. 2017, Vol 11(4) 192-202.

1. GENÉTICA

Se estima que el 30-76% de la variabilidad en la respuesta al dolor se explica por factores genéticos¹⁸. También factores étnicos explican diferencias, reportando más dolor las poblaciones afroamericanas e hispana no caucásica que la caucásica, dentro de las mismas poblaciones clínicas. A su vez, la incidencia es mayor en población caucásica respecto a la no caucásica, como la china¹⁴. Se piensa que la “heredabilidad” del dolor crónico es el resultado de una interacción entre múltiples genes mutados y alteraciones ambientales¹⁹. Y también que unos dos tercios de las variantes genéticas residen en los exones de los genes. Para el DCPA, el polimorfismo de un único nucleótido en dos genes puede ser relevante: estos son los genes alelos GCH1 Y KCNS1. El genotipo de un canal de K⁺ predice los umbrales a dolor agudo, riesgo de desarrollar dolor crónico y efectividad a los analgésicos²⁰.

2. FACTORES PSICOLÓGICOS

Los factores de riesgo psicológicos para DMF incluyen la ansiedad y la depresión preoperatorias¹⁰.

3. COMORBILIDADES

Las comorbilidades como la fibromialgia, migraña, síndrome de intestino irritable, síndrome de vejiga irritable y síndrome de Raynaud también se asocian a DCPA.

4. OTROS FACTORES

Como ya se ha comentado, son factores de riesgo para desarrollar DMF el sexo femenino, extremidad superior, dolor residual en el muñón, amputación, presencia de dolor pre-amputación y el tiempo pasado desde la misma²¹.

También puede ser un factor de riesgo el tratamiento previo continuado con opioides, debido a una disminución del efecto antinocicepción o a hiperalgesia por activación del sistema pro-nociceptivo¹⁰. Asimismo, la inadecuada analgesia intra y postoperatoria puede hacer que el SNC continúe recibiendo inputs nociceptivos desde la periferia, debido a sensibilización de neuronas, actividad ectópica o cambio fenotípico.

CAUSAS DEL DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA

Las causas que subyacen a la aparición de DMF siguen sin comprenderse bien. Un modelo influyente atribuye este dolor neuropático a la “plasticidad maladaptativa”²². Por ejemplo, tras la amputación de un brazo, el córtex primario somatosensorial de la mano ausente se priva de una fuente fundamental de impulsos sensoriales. El modelo de plasticidad maladaptativa sugiere que esta falta de aferencias conduce a una reorganización cortical, donde el córtex privado se vuelve sensible a impulsos desde sus regiones corticales vecinas, produciendo un “remapeo” de las representaciones corticales vecinas dentro del territorio cortical del miembro perdido²³. Se piensa que estos impulsos desencadenan representaciones dolorosas referidas a la mano ausente (ej. DMF) y se consideran, por tanto, maladaptativas. En favor de este modelo están los estudios de resonancia magnética funcional (RMNf) o magnetoencefalografía (MEG), usando estimulación táctil de los labios o el movimiento de los labios en amputados de miembro superior con varios grados de DMF. Una línea de investigación más reciente resalta la contribución del SNP, a través de la formación de neuromas y descargas ectópicas en los nervios residuales o en el ganglio de la raíz dorsal (GRD)^{24,25}, resaltando la posibilidad de que mantengan la representación de la mano ausente. La importancia de estos impulsos aberrantes periféricos se ha confirmado en estudios recientes²⁶.

Estas modificaciones neurofisiológicas se producen en tres niveles fisiopatológicos: Supraespinal, Espinal y Periférico.

1. CAMBIOS SUPRAESPINALES

Se producen cambios en la morfología cerebral y en los circuitos neurales asociados con dolor neuropático.

Se ha demostrado con RMNf que tras una amputación de una extremidad se produce una reorganización masiva del córtex sensitivo y motor correspondiente, y que el grado de reorganización está correlacionado con la aparición de DMF. Sin embargo, tras el reimplante de la extremidad, la reorganización cortical muestra actividad cortical aumentada en las áreas de la extremidad y cara del córtex somatosensorial primario contralateral al brazo reimplantado vs el hemisferio ipsilateral. El dolor asociado con una parte del cuerpo reimplantada se correlaciona negativamente con la cantidad de reorganización cortical y así, cuanto más dolor refieren los pacientes, menos reorganización se produce en la representación de la mano en el córtex primario somatosensorial²⁷. Por eso, hay solo evidencia limitada de que existe corre-

lación positiva entre el desarrollo de DMF post amputación y la reorganización del “cableado” neuronal tras la desaferenciación¹³.

En los primeros días después de una lesión nerviosa aparece la plasticidad de las espinas detriticas en el córtex sensorial primario, aunque se desconoce si los mecanismos celulares subyacentes de esta plasticidad tienen una relación causal con la alodinia. Es más, no se sabe si se produce activación glial dentro del córtex sensorial primario tras la lesión, o si esta contribuye a la plasticidad sináptica¹³.

El nivel de dolor neuropático reportado por el paciente se correlaciona positivamente también con el volumen de la sustancia gris en córtex cingulado posterior derecho y en córtex cingulado anterior bilateral. La extensión de la reorganización cortical está directamente relacionada con el grado de dolor y el tamaño de la región desaferentada, y hay estudios de imagen que muestran que a mayor extensión de córtex somatosensorial involucrado, más DMF experimenta el paciente¹⁶. Las áreas corticales de representación de la extremidad amputada se ocupan por las zonas de representación vecinas, tanto en el córtex somatosensorial primario como en el córtex motor. En parte, la reorganización cortical explica por qué la estimulación de neuronas nociceptivas aferentes dentro del muñón o en el área circundante produce la sensación en el miembro ausente. También están implicados los lóbulos parietal y frontal en la percepción de los fenómenos somatosensoriales anormales¹³.

Se piensa que el grado de extensión de la reorganización del córtex somatotrópico, tras la amputación en relación a la duración de la amputación y de la intensidad de dolor del DMF, es un modelo multifactorial de input cerebrales alterados y cambios corticales. Los pacientes con la amputación de un dedo raramente tienen DMF. En estos casos el área cortical desaferentada es relativamente pequeña y otros dedos pueden asumir la función sensorial/motora perdida. Por eso algunos DMF no se asocian con parámetros de representación somatotrópica, lo que sugiere que la *plasticidad dependiente del uso* es la responsable de la falta de desarrollo de dichos parámetros¹³.

Aunque los córtex motor primario y somatosensorial son distintos funcionalmente, el movimiento de una mano fantasma de pacientes con DMF provoca cambios en la respuesta a la estimulación táctil del córtex somatosensorial primario, lo que indica que la percepción consciente se asocia con movimiento funcional²⁸. Electrodo multicontacto implantados en los muñones de los nervios mediano, cubital y radial, inducen actividad crónica con diferentes patrones de intensidad y frecuencia de estimulación neural, proporcionando respuesta sensorial selectiva en amputados del miembro superior que pueden restaurar el *feedback* somatosensorial desde el miembro fantasma^{29, 13}.

2. CAMBIOS ESPINALES

Tras una amputación, las terminaciones centrales de las neuronas dañadas extienden brotes que forman nuevas conexiones con neuronas en el campo receptivo de la médula espinal. Las neuronas en áreas de la médula espinal que no son responsables de la transmisión de dolor también extienden brotes dentro de la lámina II del asta dorsal espinal, la región

implicada en la transmisión de impulsos nociceptivos aferentes. Con estas arborizaciones se produce una expansión del campo receptivo neuronal, un incremento de la actividad neuronal, y la hiperexcitabilidad de otras regiones medulares (Sensibilización central), durante la cual hay un aumento de la actividad neuronal de los receptores NMDA, mediada por neurotransmisores como la sustancia P, taquiquininas y neuroquininas en el asta dorsal, seguida de una regulación al alza de los receptores para estos neurotransmisores³⁰. La reducción en los mecanismos inhibitorios intersegmentarios locales de la médula espinal provoca una desinhibición espinal, de forma que los inputs nociceptivos alcanzan los centros supraespinales. Se ha propuesto que la pérdida de input aferentes y los cambios en la médula espinal son los que lideren la generación de DMF^{30, 13}.

2.1 CAMBIOS SINÁPTICOS ASOCIADOS A LA AXOTOMÍA

La lesión de un nervio periférico no solo provoca la denervación de la diana, sino que también induce la eliminación masiva de las sinapsis espinales en la superficie de las motoneuronas axotomizadas ("synaptic stripping"), y la disrupción de los circuitos espinales. Aunque la regeneración tenga éxito, la reinervación inespecífica y la limitada reconexión de los circuitos espinales dificultan la recuperación funcional. Las causas de estos cambios sinápticos se desconocen, pero la observación sugiere que la reinervación de las dianas cambia las propiedades de las neuronas motoras, posiblemente por la recaptación por el axón de factores derivados de la diana que se transportan al soma de la neurona motora. Se piensa que el grado de *synaptic stripping* se debe, probablemente, más a señales moleculares mediadas en parte por moléculas inmunes, que a la activación de microglía y astrocitos en la vecindad de las motoneuronas³¹. También se piensa que el ejercicio afecta a la pérdida de actividad de las motoneuronas, que es dependiente de que haya actividad sensorial, y que la preservación de las redes perineuronales de las motoneuronas y la reducción de la pérdida de sinapsis por el ejercicio facilita el mantenimiento de los circuitos espinales y beneficia la recuperación funcional después de la lesión nerviosa³¹.

2.2 PÉRDIDA DE INPUTS SENSORIALES

La hiperfuncionalidad neuronal persistente, causada por una lesión periférica, es una respuesta adaptativa que compensa por la pérdida de terminales sensoriales después de una lesión grave de las neuronas nociceptivas. Esto provoca que los soma de los nociceptores se vuelvan sensibles al estado de sus campos receptivos y del resto de cuerpo, integrando señales recibidas por el soma y los axones periféricos y centrales. Los nociceptores cambian a estados hiperfuncionales potencialmente permanentes cuando detectan combinaciones de señales centrales, neurales, gliales e inflamatorias, que indican una lesión periférica extensa. La lesión de la médula espinal provoca combinaciones de señales similares que se distribuyen a nociceptores lesionados y no lesionados. La supervivencia de un número suficiente de axones ascendentes tras el trauma nervioso periférico aumenta la actividad y el dolor neuropático^{32, 13}.

2.3 QUIMIOQUINAS

El dolor crónico implica una duradera regulación al alza de las señales por quimioquinas CXCL12/CXCR4 en las neuronas del GRD y en células satélites gliales, así como en las neuronas del asta dorsal y astrocitos de la médula espinal L4-L5 ipsilateral, mientras que induce un aumento duradero de la expresión de TNG-alfa en el GRD y en la médula espinal^{33, 13}.

2.4 SNC E HIPERACTIVIDAD DE LOS NOCICEPTORES

Aunque el dolor crónico provocado por un traumatismo sobre el SNC (dolor neuropático central) siempre se ha pensado que era mantenido por mecanismos centrales exclusivamente, la lesión de la médula espinal también induce hiperexcitabilidad crónica de los nociceptores primarios y actividad eléctrica espontánea en el lugar de la lesión o en su vecindad, que produce DMF. Esta actividad puede reducirse mediante bloqueantes de los canales del sodio (Nav 1.8). El alto nivel de actividad espontánea se representa como actividad nociceptiva en el córtex somatosensorial. Además, se produce una regulación al alza de la óxido nítrico sintetasa (NOS) en las neuronas axotomizadas, hipersensibilidad por desaferenciación de las neuronas espinales tras la muerte de células aferentes, potenciación de la transmisión sináptica espinal a largo plazo, y la atenuación de los mecanismos inhibitorios del dolor centrales. En particular, la eficacia de los opioides a nivel espinal está significativamente disminuida tras la lesión nerviosa¹³.

La lesión nerviosa periférica también provoca alteraciones de las neuronas del asta dorsal medular y la proliferación de microglías dentro de la misma (sensibilización central), que contribuye directamente al desarrollo de dolor neuropático. La lesión nerviosa provoca la pérdida de los inputs sensoriales al SNC y el cambio consecuente en las señales ascendentes y descendentes desde las representaciones corporales sensomotoras, que finalmente causan cambios en el SNC influyendo en los umbrales de dolor, en la disfunción periférica/espinal, y en la plasticidad supraespinal y central^{34, 13}. Por tanto, la amputación de una extremidad o la desaferenciación produce cambios en las conexiones entre el cerebro y el cuerpo, debido a la pérdida de representación motora cortical de la extremidad ausente o la desaferenciación. Mientras tanto, la representación sensorial de la extremidad no desaparece, lo que permite que el paciente perciba el miembro fantasma³⁵.

3. CAMBIOS PERIFÉRICOS

Existe una estrecha relación entre el dolor residual del muñón y el dolor del miembro fantasma. Parece que su origen está en las alteraciones que se generan en el extremo distal del nervio amputado, donde la formación de un neuroma de las fibras aferentes desarrolla un foco de actividad ectópica con sensibilidad mecánica y química (catecolaminas). Estos cambios pueden explicar el dolor espontáneo y la amplificación del dolor causado por alteración emocional o la exposición al frío (descarga catecolaminas por activación simpática). La disrupción del patrón normal de input nervioso aferente a la médula espinal provoca la desaferenciación, con la porción proximal del nervio cortado produciendo brotes ("sprouting") y formando neuromas^{22, 13}.

Las alteraciones en las neuronas nociceptivas hacen que se amplifiquen las respuestas a sustancias endógenas inductoras de dolor y a citoquinas. Los cambios relacionados con la lesión nerviosa local se extienden a partes distantes del SNP y SNC, causando sensibilidad mecánica errática en toda la longitud de los axones lesionados y en el soma neuronal dentro del GRD, y actividad en curso en el asta dorsal.

La lesión de la médula espinal sensibiliza a las fibras periféricas de los nociceptores, y promueve la actividad espontánea periférica entre los 3 días y 8 meses después de la lesión en las pequeñas neuronas nociceptoras primarias disociadas. Este estado de actividad espontánea intrínseca se correlaciona con un aumento del comportamiento de respuesta a la estimulación térmica y mecánica en sitios por debajo y por arriba del nivel de lesión, en un modelo animal³⁶. Muchos nociceptores expresan receptores de potencial transitorio V1 (TRPV1), que es un canal que puede ser activado por varios estímulos y moléculas, entre ellas la capsaicina. La lesión de la médula espinal incrementa la expresión de la proteína TRPV1 en el GRD un mes después de la lesión, que puede ser inhibida por capsaicina.

El modelo de la actividad espontánea de los nervios periféricos residuales implicaría que el bloqueo anestésico de los mismos eliminaría el DMF. Sin embargo, esto no ocurre en todos los casos. La posible razón a la pobre eficacia de los bloqueos es que las fibras C son difíciles de bloquear completamente³⁷, o que las descargas ectópicas se originen en el GRD. Como se ha mencionado, se ha demostrado que la anestesia local del GRD evita que sus descargas ectópicas alcancen el SNC y elimina el DMF y también la sensación de miembro fantasma en pacientes amputados²⁵. Por eso, se ha sugerido recientemente que la actividad del córtex sensoriomotor primario podría no causar el DMF, sino que sería una consecuencia secundaria de las alteraciones periféricas²⁶.

En conclusión, el DMF se desarrolla y parece estar mantenido por cambios en diferentes sitios del sistema nervioso (axones periféricos, GRD, médula espinal y córtex), que se desarrollan dentro de dos períodos de tiempo distintos tras la amputación: en el primer mes y un año después. Desconocemos si los cambios producidos inicialmente serían los desencadenantes del DMF, mientras que los cambios tardíos en las propiedades neuronales y circuitos neurológicos serían responsables de su mantenimiento a largo plazo. Tampoco sabemos si es necesario revertir los cambios producidos en alguno de los dos periodos, o los dos a la vez, para suprimir el DMF¹³.

TRATAMIENTO DEL DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA

El DMF se produce por un fenómeno de *arriba-abajo*, desencadenado por la pérdida de input sensorial y/o aumento de inputs nociceptivos, y por una plasticidad cortical maladaptativa. Pero también es un proceso de *abajo-arriba*, de actividad simpática incrementada generada ectópicamente en neuronas del GRD axotomizadas, que previamente inervaban la extremidad amputada³⁸. Además también hay influencias de factores psicológicos. Por ello no hay actualmente un tratamiento único que revierta el cuadro, necesitando un abordaje multidisciplinar.

EVALUACIÓN

Se debe diagnosticar el origen del dolor, y distinguir entre dolor de miembro fantasma (DMF), dolor de muñón (DM) y sensación de miembro fantasma (SMF). La reorganización cortical se produce por una pérdida de estímulos periféricos, o por la llegada de inputs nociceptivos, o por una combinación de ambas. Por eso, para prevenir la cronicidad, el tratamiento efectivo debería eliminar los estímulos nociceptivos y restaurar el input normal a la zona cortical de la amputación. Hay que buscar también fuentes de input nociceptivo mantenido y factores psicosociales que favorezcan la hiperactividad simpática, de forma que el tratamiento se enfoque en el factor predominante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede no ser fácil distinguir entre DMF y DM, ya que a menudo coexisten y el DM puede provocar DMF. Por eso es una prioridad eliminar el DM, ya que esto disminuirá el DMF que es dependiente de factores periféricos.

Es importante el abordaje analgésico temprano del paciente postamputado, el tratamiento del edema con medias elásticas en muñón, y el cuidado de las heridas previniendo la infección. La cicatriz del muñón también puede atrapar el nervio, o las adherencias reducir la movilidad de los tejidos blandos. Se recomiendan en este caso el masaje del tejido blando.

Causas intrínsecas de DM incluyen isquemia, disfunción de la articulación próxima al muñón, fractura de estrés, osteomielitis y dehiscencia de sutura. La causa intrínseca más frecuente de DM es la formación de neuromas. El diagnóstico es clínico, pudiendo confirmarse con un bloqueo anestésico del punto gatillo. Puede considerarse la cirugía (ver más adelante), pero el masaje, vibración, acupuntura, TENS y la radiofrecuencia pulsada pueden desensibilizar la zona.

MANEJO ANESTÉSICO PERIOPERATORIO

Se deben optimizar los tratamientos pre y post operatorio para prevenir el dolor crónico tras la amputación (DCPA)/DMF.

1. GABAPENTINA

Hay evidencia limitada de la eficacia de la gabapentina preoperatoria en el DCPA, y no parece ser efectiva para reducir la incidencia del DMF. En un reciente RCT doble ciego en población pediátrica, la gabapentina, asociada a opioides antes de la amputación, disminuía tanto el dolor agudo postoperatorio como el DMF³⁹.

2. KETAMINA

En un estudio realizado por Jouguelet-Lacoste et al, la infusión perioperatoria de ketamina a dosis bajas (menos de 1.2 mg/kg/h), mantenida 24-48h en el postoperatorio, reducía los requerimientos postoperatorios de morfina hasta en un 40%. Los autores también reportaron que las infusiones de ketamina durante al menos 24h en el postoperatorio eran eficaces en la reducción del DCPA/DMF a largo plazo⁴⁰.

La ketamina por vía oral en el período perioperatorio a 1 mg/kg cada 8h parece ser segura, aunque no se ha determinado su efectividad para reducir el DCPA/DMF⁴¹.

3. CALCITONINA

La infusión iv de calcitonina ha mostrado capacidad preventiva en un estudio⁴².

4. ANESTESIA REGIONAL

En la fase intraoperatoria se recomienda que la intervención se realice de forma programada.

4.1 Abordaje intratecal/epidural

La anestesia intratecal/epidural con infusión de anestésicos locales puede proporcionar analgesia superior, comparada con la anestesia general en el período post-operatorio inmediato, pero la evidencia es limitada en cuanto a su capacidad para prevenir DCPA/DMF, siendo negativa en algunos estudios¹⁰.

Calcitonina epidural

En un RCT, 100 UI de calcitonina epidural, administrada durante la anestesia combinada intratecal/epidural y cada día en las 48h postoperatorias, mejoró el grado de DMF y redujo la incidencia de alodinia e hiperalgesia, en pacientes diabéticos sometidos a amputaciones en miembros inferiores⁴³. Por vías epidural o subaracnoidea, la calcitonina también se ha utilizado para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, dolor oncológico, etc. La calcitonina se une a un receptor acoplado a una proteína G, que tiene una estructura similar a un receptor opioide. La acción analgésica de la calcitonina epidural está mediada a través de sitios de unión específicos en la médula espinal y áreas supraespinales.

4.2 Catéter perineural

Las infusiones de anestésicos locales mediante catéter perineural son útiles para reducir los requerimientos de opioides postoperatorios y pueden tener un papel en la reducción a largo plazo del DCPA/DMF. El catéter debería colocarse lo más próximo posible al n. ciático, ya que este se retrae después de ser seccionado.

La evidencia parece sugerir que la analgesia perioperatoria optimizada puede reducir la incidencia de DCPA, pero no hay conclusiones firmes^{10,44}. Existen protocolos de manejo perioperatorio de la amputación^{10,45}. Una propuesta se muestra en la (Tabla 2)¹⁰.

Tabla 2. Guía sugerida para el manejo del dolor post-amputación

Amputación potencial	<ul style="list-style-type: none"> • Contactar con UDA • Identificar pacientes con alto riesgo • Educación del paciente
Pre-operatoriamente	<ul style="list-style-type: none"> • Optimizar dolor pre-operatorio • Considerar inicio de Gabapentina <p style="text-align: right;">... / ...</p>

Cirugía	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente programada • Preferiblemente cirujano/anestesiólogo experimentados
Tratamiento intraoperatorio del dolor	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar bloqueo neuroaxial • Infusión con catéter peri-neural (n. Ciático) • Considerar bolus/infusión de Ketamina a dosis bajas
Tratamiento del dolor post-operatorio	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento precoz por UDA • Optimizar alivio del dolor • Para el dolor refractario considerar Ketamina, Tapentadol, Calcitonina, Memantina, Gabapentinoides. Cuidado con función renal.

PREVENCIÓN DEL NEUROMA

El neuroma sintomático se produce en el 13-32% de los pacientes con amputaciones, provocando dolor y limitando o impidiendo el uso de prótesis. El implante del nervio afectado se realiza para prevenir o tratar el dolor producido por el neuroma en los amputados, implantando el extremo proximal del nervio en el músculo vecino denervado quirúrgicamente, de forma que los axones al regenerarse puedan arborizar en las ramas motoras nerviosas intramusculares en lugar de formar neuromas³. Si esto se realiza en el mismo acto de la amputación o para el tratamiento de un neuroma, se disminuye la incidencia de dolor por neuroma⁴⁶.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO

El tratamiento del Dolor de Miembro Fantasma se suele clasificar en farmacológico y no farmacológico.

Algunas dianas para las intervenciones terapéuticas contra el dolor neuropático son las siguientes³:

- Actividad ectópica de nervio periférico⁴⁷.
- Actividad del ganglio de la raíz dorsal (GRD).
- Hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal.
- Restauración o aumento de la inhibición GABAérgica del asta dorsal medular⁴⁸.
- Mecanismos supraespinales y afectivos.
- Alteraciones del sistema nervioso simpático.
- Mecanismos espinales peptidérgicos.
- Receptores espinales a aminoácidos excitatorios.
- Restauración de la homeostasis del calcio.
- Reducción de la hiperexcitabilidad de los axones disminuyendo el número de canales de sodio voltaje dependiente (Nav), acumulados en el axolema, neuroma y bulbos terminales de los axones aferentes primarios preterminales tras un traumatismo nervioso.
- Estimulación eléctrica de nervios periféricos, médula espinal y cerebro, especialmente sustancia gris periventricular y estimulación talámica.

A. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Los tratamientos que se utilizan para tratar el DMF son los habituales para el dolor neuropático. McCormick et al. resumen los estudios más relevantes respecto a los fármacos usados para el tratamiento del DMF, en una revisión sistemática, cuyos resultados se transcriben en las tablas 3 y 4⁴⁹. También existe una revisión Cochrane sobre el tema, que sirve de referencia para la presente revisión⁵⁰.

Tabla 3. Niveles de evidencia usados en el Resumen de Farmacoterapia en tabla 6

Nivel 1	Metaanálisis o Revisiones Sistemáticas
Nivel 2	Uno o más ensayos controlados randomizados (RCT) robustos
Nivel 3	Estudios retrospectivos, ensayos abiertos, estudios piloto
Nivel 4	Anécdotas, reporte de casos, experiencia clínica, etc.

Tomado de: MCCORMICK, Z ET AL. *Phantom Limb Pain: A Systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment*. Pain Medicine 2014; 15:292-305.

Tabla 4. Resumen de Farmacoterapia para el Dolor de Miembro Fantasma – Niveles 2 y 3 de evidencia

	Medicación	Nivel de Evidencia	Detalle de los estudios
Agentes de actuación Periférica			
Bloqueantes de canales del Sodio	Amitriptilina -Oral	Nivel 3: No efecto en alivio a largo plazo del DMF	RCT, N=42. Amitriptilina vs placebo. Resolución completa de síntomas al mes en ambos grupos. RCT, N=39: Amitriptilina vs placebo. Sin diferencias significativas comparadas con placebo.
	Ropivacaína -Catéter Perineural	Nivel 3: efectivo para el DMF agudo, pero mixto para el tto a largo plazo RCT, N=80: bupivacaína y clonidina perineurales vs salino intraoperatorio. Mejoría del dolor en el período agudo postoperatorio, pero sin diferencias entre grupos al año.	Cohorte prospectiva no controlada, N=71. Ropivacaína perineural. Infusión continuada tras la cirugía hasta desaparición del dolor. Duración media de la infusión fue de 30 días (rango de 4-83 días). 84% de pacientes no tenían dolor a los 12 meses después del tratamiento.
	Bupivacaína + clonidina -Catéter perineural		RCT, N=80: bupivacaína y clonidina perineurales vs salino intraoperatorio. Mejoría del dolor en el período agudo postoperatorio, pero sin diferencias entre grupos al año. ... / ...

Bloqueantes de los canales del Sodio y opioides	Bupivacaína + morfina + clonidina -Epidural	Nivel 2: evidencia mixta para reducción de DMF vs No efecto RCT, N=60. Morfina y bupivacaína vs salino vs morfina im. La epidural comenzaba 18 h antes de la cirugía. Sin diferencias en dolor o consumo de opioides entre grupos a la semana y al año.	RCT, N=24. Bupivacaína, morfina y clonidina epidurales vs morfina sola. La epidural comenzaba 24h antes de la cirugía. Disminución significativa en la incidencia de DMF a un año, con 75% vs 25% en grupos experimental y control, respectivamente
	Bupivacaína + morfina -Epidural	RCT, N=30. Bupivacaína y diamorfina epidural vs administración de bupivacaína por catéter perineural. Incidencia de DMF postamputación similar a las tasas publicadas. No diferencia estadística entre los brazos epidural vs catéter perineural a los 6 y 12 meses.	RCT, N=60. Morfina y bupivacaína vs salino vs morfina im. La epidural comenzaba 18 h antes de la cirugía. Sin diferencias en dolor o consumo de opioides entre grupos a la semana y al año.
	Bupivacaína epidural + diamorfina vs bupivacaína por catéter perineural	RCT, N=30. Bupivacaína y diamorfina epidural vs administración de bupivacaína por catéter perineural. Incidencia de DMF postamputación similar a las tasas publicadas. No diferencia estadística entre los brazos epidural vs catéter perineural a los 6 y 12 meses.	RCT, N=30. Bupivacaína y diamorfina epidural vs administración de bupivacaína por catéter perineural. Incidencia de DMF postamputación similar a las tasas publicadas. No diferencia estadística entre los brazos epidural vs catéter perineural a los 6 y 12 meses.
Inhibición de la transmisión neuromuscular	Toxina Botulínica -IM	Nivel 2: Sin reducción en la gravedad del DMF crónico	RCT, N=14. Inyección de toxina botulínica im vs lidocaína y depomedrol. Reducción en DM, pero no del DMF
Agentes de Acción Central			
Antiepilépticos	Gabapentina	Nivel 2: resultados mixtos para reducción en DMF	<p>RCT, N=19. Gabapentina vs placebo. La gabapentina redujo DMF significativamente más que el placebo a las 6 semanas, aunque no reducción en ansiedad, depresión o mejoría en ADLs</p> <p>RCT, N=24. Gabapentina vs placebo. No diferencia en reducción de dolor comparado con placebo, aunque más de la mitad de los pacientes que recibieron gabapentina reportaron un "significativo cambio en el dolor" al final del tratamiento, en contraste al 20% con placebo.</p> <p>RTC, N=41. Gabapentina vs placebo. Sin diferencias en reducción del dolor comparado con placebo, aunque puede haber sido difícil detectar diferencias intergrupales ya que el EVA de ambos grupos disminuyó desde 8 a una media por debajo de 2 a los seis meses.</p> <p>... / ...</p>

	Topiramato	Nivel 3: reducción significativa en gravedad de DMF comparado con placebo	RCT, N=4. Topiramato vs placebo. Tres de los cuatro pacientes con DMF crónico tuvieron una reducción media del 68% en DMF tras 14 semanas de escalada de dosis de Topiramato. Requirieron dosis relativamente altas (400 mg/12h) para alcanzar los efectos máximos en todos los casos.
Opioides	Morfina -Intravenosa -Oral	Nivel 2: Efectivo para el tratamiento agudo del DMF en el corto plazo	RCT, N=32. Morfina iv vs lidocaína iv vs difenhidramina iv. Reducción significativa en el plazo corto en DMF con morfina. RCT, N=60. Sulfato de Morfina de liberación lenta vs placebo. Reducción significativa del dolor con morfina a los 2 meses (53% vs 19% en el grupo placebo).
		Nivel 2: Efectivo para el tratamiento a largo plazo del DMF comparado con placebo	RCT, N=12. Sulfato de morfina de liberación lenta vs placebo. Reducción del dolor mayor del 50% en 5 de los 12 pacientes hasta un año después de 6 semanas de tratamiento. Reducción de la reorganización cortical en estos 5 pacientes comparado con los otros siete.
	Tramadol -Oral	Nivel 2: Sin efecto	RCT, N=50. Resolución completa de los síntomas tras 1 mes de tratamiento con Tramadol, sin embargo el grupo placebo también demostró alivio completo.
Hormonal	Calcitonina -Intravenosa	Nivel 2: evidencia mixta de eficacia en fase aguda	RCT, N=21. Infusión peroperatoria de 200 UI de calcitonina vs placebo. Mejoría en la gravedad del DMF con calcitonina observada a la semana y al año. RCT, N=20. Ketamina y calcitonina iv vs ketamina vs calcitonina iv. Alivio de 2-48h tras infusión de ketamina y calcitonina iv y ketamina sola, pero no calcitonina sola.
Antagonistas de los receptores NMDA	Ketamina -Intravenosa -Epidural	Nivel 2: Efectivo en alivio del DMF en la fase aguda pero no a largo plazo	RCT, N=20 (ver estudio anterior) RCT, N=11. Ketamina iv vs salino. Resolución completa del dolor hasta 30-120 min con ketamina comparada con salino. No se midieron efectos a largo plazo. RCT, N=45. Ketamina iv vs placebo con salino perioperatorio. No diferencias a los 3d, 3 meses o 6 meses. Fuerte tendencia hacia reducción significativa del dolor ($p=0.28$) a los 6 meses, donde el 47% del grupo de ketamina continuaba teniendo DMF comparada con el 71% del grupo control. ... / ...

			<p>RCT, N=31. Ketamina iv a dosis altas vs dosis bajas vs magnesio iv. Reducción significativa del DMF con ketamina y efecto dosis-dependiente. El grupo con dosis mayores tuvo ausencia completa de DMF y el de dosis bajas tuvo una reducción absoluta del 50% en la incidencia de DMF a los 3 meses.</p> <p>RCT, N=53. Ketamina y bupivacaína epidurales vs bupivacaína y salino epidurales en el postoperatorio inmediato. Reducción significativa en el DMF inmediatamente. Sin embargo, no había diferencias significativas a los 8 días ni al año.</p>
	Memantina -Oral	<p>Nivel 2: Persistencia de alivio del DMF en los plazos corto y subagudo.</p> <p>Nivel 2: No eficacia en el tratamiento del DMF crónico</p>	<p>RCT, N=19. Memantina vs placebo perioperatoriamente. Disminución en la intensidad de DMF a los 6 días a 6 meses pero no al año, comparado con placebo.</p> <p>RCT, N=36. 47% Memantine vs placebo. Alivio significativo de DMF a las 4 semanas comparado con placebo, pero no a los 16 meses.</p> <p>RCT, N=8. Memantina vs placebo No alivio del DMF crónico después de un mes de tratamiento. No se encuentra diferencia en la representación cortical de los miembros inferiores entre grupos.</p>
	Dextrometorfano -Oral	Nivel 3: Tratamiento a largo plazo del DMF	Estudio prospectivo no controlado, N=10. Alivio adicional mayor del 50% a pesar de otros agentes farmacológicos en pacientes con amputaciones por cáncer.

Definiciones: DMF=Dolor de Miembro Fantasma; Agudo= DMF post amputación; Subagudo= hasta 6 meses; Largo plazo= mayor de 6 meses; RCT= Ensayo controlado randomizado;

Tomado de: MCCORMICK, Z ET AL. *Phantom Limb Pain: A Systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment*. Pain Medicine 2014; 15:292-305.

Además de los fármacos actuales, se revisan a continuación también algunos tratamientos emergentes en posibles dianas terapéuticas.

LIDOCAÍNA Y ANESTÉSICOS LOCALES

En un estudio reciente sobre 31 pacientes amputados, la lidocaína suprimía rápidamente y de forma reversible el dolor y la sensación no dolorosa de miembro fantasma (SNDMF) cuando se administraba de forma intratecal o se aplicaba al ganglio de la raíz dorsal (GRD)

(bloqueo epidural intraforaminal). Para el bloqueo intraforaminal, el efecto era apropiado topográficamente. La supresión del DMF y de la SNDMF puede producirse también usando concentraciones diluidas de lidocaína, que son suficientes para suprimir la ectopia del GRD pero no para bloquear la propagación de los impulsos generados más distalmente en el nervio. Esto sugiere que el DMF se produce primariamente por la actividad generada dentro del GRD, según los autores de este trabajo, que recomiendan usar el GRD como una diana para el tratamiento del DMF y quizás también otros tipos de dolores neuropáticos regionales²⁵. La infusión intravenosa de lidocaína (ALIV) reduce el dolor espontáneo en un 45% aproximadamente, y reduce también la hipersensibilidad térmica y mecánica en la mayoría de los pacientes. La evidencia sugiere que la analgesia epidural y los bloqueos nerviosos periféricos pueden disminuir la gravedad del dolor residual del muñón y la prevalencia de DMF tras una amputación de miembro inferior⁵¹. Se requieren más estudios para aclarar el papel de la anestesia epidural perioperatoria con morfina y bupivacaína para el alivio del dolor en el corto y largo plazo hasta un año³.

PARACETAMOL Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

El paracetamol y los AINE son los fármacos más utilizados en el tratamiento del DMF.

ANTIDEPRESIVOS

Unos de los más utilizados son los antidepresivos tricíclicos como la Amitriptilina, que inhiben el bloqueo de la recaptación de serotonina-norepinefrina, antagonizan al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y bloquean los canales del sodio⁵². Aunque estos fármacos se utilizan con eficacia para varios síndromes de dolor neuropático, su efectividad es limitada en el DMF^{53,50}. En un estudio, la amitriptilina asociada a tramadol tuvo éxito en el tratamiento del DMF en amputados postraumáticos jóvenes⁴⁵.

Otra publicación refería alivio del DMF mayor de un 50% en cuatro pacientes tratados con Mirtazapina. Las dosis son 15 mg nocturnos escalados hasta un máximo de 45 mg/d⁴⁵.

OPIOIDES

Los opioides (levorphanol, oxicodona, metadona y morfina) proporcionan analgesia sin producir pérdida de propiocepción, tacto o consciencia al unirse a los receptores centrales y periféricos. También reducen la reorganización cortical, lo cual altera los mecanismos del DMF. La morfina administrada por vía iv es efectiva para el tratamiento perioperatorio a corto plazo del DMF, y la morfina oral lo es en el plazo intermedio-largo, de 8 semanas a un año⁴⁹, si bien con efectos secundarios⁵⁰.

ANTICONVULSIVANTES

La gabapentina ha mostrado resultados tanto favorables como desfavorables en el tratamiento del DMF en dos RCT. Ambos mostraban eficacia, pero en uno de ellos no era estadísticamente significativa⁵⁴. No mejora la función, la depresión ni la calidad del sueño. Los efectos adversos eran somnolencia, mareo, cefalea y náuseas⁵⁰.

La carbamazepina reduce el dolor lancinante asociado a DMF.

La oxcarbamazepina y la pregabalina pueden también jugar un papel en el tratamiento del DMF, pero se desconoce su eficacia.

CALCITONINA

El papel terapéutico de la calcitonina es mixto, y sus mecanismos en el tratamiento del DMF son inciertos^{55, 50}. La infusión iv de calcitonina ha mostrado capacidad preventiva⁴² y terapéutica del DMF con reducción del dolor en el seguimiento a un año⁵⁶.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA

No están claros ni los mecanismos de acción de los antagonistas de los receptores NMDA ni su eficacia.

La Memantina tiene beneficios mixtos en los estudios clínicos. Podría ser eficaz al administrarse inmediatamente después de la amputación, en lugar de hacerlo más tarde cuando ya hay dolor neuropático crónico⁵⁷. No tiene efecto analgésico según una revisión Cochrane⁵⁰.

La Ketamina administrada por vía iv es efectiva para el tratamiento perioperatorio a corto plazo del DMF⁴⁹, cuando se la compara con placebo y calcitonina⁵⁰. Los efectos adversos eran más importantes que con placebo y calcitonina, e incluían pérdida de conciencia, sedación, alucinaciones, alteraciones auditivas y mareo⁵⁰. Se utilizan infusiones de 0.4-0.5 mg/kg, a pasar en 45-60 min para el DMF crónico⁴⁵.

El dextrometorfano tiene efecto analgésico en DMF, comparado con placebo⁵⁰. Se utilizan dosis de 60-90 mg cada 12h durante 10 días (terapia para DMF crónico) y su uso está limitado por los efectos secundarios⁴⁵.

TOXINA BOTULÍNICA

La toxina botulínica A no mejora la intensidad del DMF durante 6 meses de seguimiento, comparada con lidocaína/Metilprednisolona⁵⁰.

BETABLOQUEANTES Y BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO

No está claro si el betabloqueante Propanolol y el bloqueante de los canales del calcio Nifedipino son efectivos en el DMF³. Sin embargo, para el dolor neuropático oncológico, la Flupirtine, un antagonista NMDA y agonista de los canales del potasio, es efectiva cuando se combina con opioides⁵⁸.

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

La ingeniería genética puede favorecer la secreción de pépticos terapéuticos por parte de células madre mesenquimales (MSCs), permitiendo a estas expresar al péptido analgésico *factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales* (GDNF) y proteína verde fluorescente aumentada (enhanced green fluorescent protein, EGFP), resultando en una moderada, pero significativa reducción de la alodinia mecánica e hiperalgesia⁵⁹.

Las MSCs modulan la expresión de c-fos y serotonina, y alteran la actividad cerebral en el núcleo estriado, área talámica y cerebelo, que regulan las vías descendentes, reduciendo así el dolor neuropático³.

RECLUTAMIENTO DE MACRÓFAGOS

El tratamiento del cáncer con Paclitaxel produce neuropatía periférica inducida por la quimioterapia. La activación de la inmunidad innata que produce el Paclitaxel hace que se recluten macrófagos activados que infiltran el GRD. Estos macrófagos son los responsables del desarrollo de hipersensibilidad y de la pérdida de fibras nerviosas distales de la epidermis, y juegan un papel importante en la neuropatía por Paclitaxel. La depleción de macrófagos que produce la administración sistémica de clodronate encapsulado con liposomas (clophosome) revertía parcialmente las muestras de hipersensibilidad en ratas, así como la expresión del factor de necrosis tumoral alfa en el GRD. También prevenía la pérdida de las fibras nerviosas distales de la epidermis^{60,3}.

ASTROGLÍA

Los cambios en los circuitos corticales también acompañan a la lesión de nervio periférico y pueden representar dianas terapéuticas adicionales. La ligadura del n. ciático induce la re-emergencia de señales inmaduras en los receptores 5 metabotrópicos del glutamato (mGluR5) en los astrocitos del córtex somatosensorial primario (S1), evocando así la liberación de trombospondin 1 (TSP-1) y la formación de sinapsis. La reactivación de los astrocitos del córtex somatosensorial primario S1 está presente solo durante la primera semana tras una lesión nerviosa y se correlaciona con cambios temporales en los niveles de glutamato extracelular y en el recambio de las espinas dendríticas. La alodinia mecánica se suprime bloqueando las vías de señalización de los receptores mGluR5 de los astrocitos. Así, los astrocitos “despertados” son clave en la reactivación del circuito S1 y contribuyen a la alodinia mecánica neuropática³.

PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Se sabe ahora que proteasas séricas como la trombina, una enzima clave en los sistemas de coagulación, también ejercen funciones en el sistema nervioso. La trombina afecta a los receptores activados por proteasa (PARs), que son una familia de receptores acoplados a la proteína G. Se considera que los PARs están implicados en respuestas a la lesión, sobre todo en la inflamación y la reparación. En particular, PAR-1, que media la mayoría de las acciones proinflamatorias conocidas de la trombina, se expresa en las plaquetas, células endoteliales, fibroblastos, células del músculo liso, mastocitos, neuronas y astrocitos. La trombina induce la activación de plaquetas y promueve la expresión o la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) de los gránulos α de las plaquetas actuando sobre los PAR. Se piensa que PDGF, que está presente fundamentalmente en los vasos sanguíneos, puede jugar un papel más importante en las respuestas fisiológicas, incluyendo la percepción del dolor, de lo que se pensaba antes. Estos hallazgos sugieren que PDGF asociado con PAR pueden estar implicados en la percepción del dolor.

La ligadura del n. ciático induce alodinia táctil, hiperalgesia térmica y PAR-1/PDGF en la médula espinal, que contribuye al desarrollo de un estado similar al dolor neuropático, siendo inhibido de forma significativa por la inyección repetida intratecal de hirudin, un potente inhibidor de la trombina. Una inyección intratecal de trombina produce hiperalgesia y alodinia duraderas, que también se inhibe por hirudin e inyecciones de *receptor PDGF alfa* (PDGFR α)/Proteína Fc quimera y AG17, el inhibidor de la tirosin quinasa dependiente de PDGFR. La hiperalgesia térmica inducida por la trombina y la alodinia táctil son eliminadas por el pre tratamiento intratecal con PDGFR α /Fc. Así, la vía de señales mediadas por PAR-1 y PDGF-A en las neuronas de la médula espinal parecen estar directamente involucradas en el dolor neuropático tras la lesión nerviosa. Se ha usado con éxito los PRP, aplicándolos sobre el muñón nervioso durante la cirugía sobre el mismo para refrescar el nervio alterado o amputado. Más adelante, en las terapias invasivas, se revisará este tratamiento³.

B. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

ACUPUNTURA

Aunque la acupuntura ha mostrado eficacia en algunos cuadros dolorosos, no hay evidencia de calidad suficiente sobre su uso como para recomendarla en el DMF⁶¹.

TERAPIA DE ESPEJO E IMAGINERÍA MOTORA

La terapia con *feedback* visual es un nuevo paradigma que permite a los pacientes visualizar y monitorizar cambios en tiempo real en los parámetros de actividad en el área lesionada. Los pacientes visualizan su miembro ausente utilizando espejos, sistemas de realidad virtual o vídeos grabados de los miembros intactos antes de su amputación. Al mismo tiempo, se les anima a sincronizar sus miembros fantasmas con los movimientos observados. Algunos investigadores creen que el éxito de la terapia depende del grado de participación del paciente⁶². Descrita por primera vez en 1996, la Terapia de Espejo (TE) implica el uso de un espejo para ver reflejado el miembro no afectado, provocando una ilusión de funcionamiento en el miembro ausente. El espejo se coloca en una caja, permitiendo a los amputados ver sus miembros anatómicos en el espacio visual ocupado por sus miembros fantasma. Esta intervención induce sensaciones vívidas de movimiento desde los músculos y articulaciones del miembro afectado, reduciendo la sensación de miembro fantasma y ganando control motor, cuando el miembro residual está paralizado. El movimiento del miembro no afectado induce una sensación de movimiento en el miembro fantasma, reduciendo el DMF en algunos casos. Tras las publicaciones de Ramachandran en los años 90, Chan describió en 2007 que el alivio del dolor asociado a TE puede deberse a la actividad de unas neuronas llamadas "espejo" en el hemisferio cerebral contralateral al del miembro amputado⁶³. Estas neuronas se activan cuando un animal realiza una acción u observa que se realiza una acción. El cerebro humano también presenta estas neuronas homólogas. De manera alternativa la información visual de lo que aparenta ser el movimiento de la extremidad amputada puede reducir la actividad de los sistemas que perciben el dolor somático visceral⁶⁴. Sin embargo, los mecanismos por los que

actúa no están claros, y algunos autores creen que produce una corrección del desbalance entre los sistemas motores y sensoriales, mientras que otros piensan que la efectividad deriva de la creación de un foco aumentado en la extremidad dolorosa, mejorando la percepción del miembro en sí. En este sentido, Selles et al han clasificado la TE como un simple terapia de distracción⁶². Pero la TE puede ejercer una gran influencia en la red motora: en pacientes con avulsión del plexo braquial que ven su miembro superior intacto en el espejo, el DMF desaparece en un 50% usando sistemas de realidad virtual 3D⁶⁵. La TE aumenta la actividad de las áreas corticales implicadas en la atención y el control cognitivo (cortes prefrontal dorsolateral, córtex cingulado posterior, S1 y S2, precuneus). También aumenta la excitabilidad del córtex motor primario (M1) ipsilateral que proyecta hacia la mano o brazo desentrenado, mediante proyecciones ipsilaterales desde M1 contralateral hacia la desentrenada/afectada³. Mediante RMN funcional se ha visto que la TE revierte de la reorganización cortical disfuncional en el córtex somatosensorial primario, acompañada de disminución de dolor.

Otra técnica usada es la *Imaginería Motora*, que implica un proceso complejo cognitivo, sensorial y perceptual. Las acciones motoras se activan desde el SNC en el nivel de memoria de trabajo. Esto produce una representación mental de movimiento sin ningún movimiento físico corporal. La recreación voluntaria de escenas, llamadas "práctica mental", puede mejorar la realización de movimientos del individuo. El imaginar el movimiento y la percepción de sensaciones en el miembro perdido puede resultar en un alivio significativo del dolor. La imaginería motora parece ser menos eficaz que la terapia en espejo para el DMF⁶².

En un metaanálisis realizado por Barbin et al, sobre 20 estudios revisados, 17 mostraban eficacia de la TE en el tratamiento del DMF, aunque con bajo nivel de evidencia, mientras que 8 lo hacían con un alto nivel de evidencia⁶⁶. En las conclusiones, debido al bajo nivel de evidencia, no pueden recomendar la TE como un tratamiento de primera línea⁶⁶. Otra revisión sistemática concluye que todos los estudios reportan una disminución significativa del dolor, independientemente de la técnica usada (terapia en espejo, imaginería motora o *feedback* visual virtual), pero con limitada evidencia en DMF⁶².

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA (TENS)

La estimulación eléctrica para el tratamiento del dolor se ha utilizado desde la antigüedad. Los griegos utilizaron las descargas eléctricas producidas por anguilas para tratar diversos dolores. La estimulación eléctrica transcutánea actúa induciendo cambios en el SNP, en la médula espinal y en las vías inhibitorias descendentes. Las frecuencias altas (100 Hz) y las bajas (4 Hz) (duración de pulso = 100 µseg a una intensidad 10% por debajo del umbral motor) son más efectivas que otras frecuencias para reducir el dolor neuropático, pero requieren la dosis apropiada de dosis e intensidad. TENS es más efectivo reduciendo el DMF y la hiperalgesia de la extremidad inflamada cuando se aplica a la extremidad contralateral que a la afectada⁶⁷. Aunque siempre se ha considerado que TENS produce analgesia al activar fibras aferentes cutáneas en el sitio de aplicación, el bloqueo diferencial de las aferentes primarias con anestésicos locales muestra que las aferentes de tejidos profundos son clave para la analgesia producida por TENS⁶⁸. Así, cuando se bloquea con anestésicos locales las aferentes

cutáneas durante la aplicación de TENS, no se produce ningún efecto en la analgesia producida por TENS ni a altas ni a bajas frecuencias. Sin embargo, cuando se aplican anestésicos locales a una articulación de rodilla inflamada durante la aplicación de TENS, hay un bloqueo completo de los efectos analgésicos de TENS. De forma similar, se pensaba que el TENS de alta frecuencia activaba las fibras de diámetro grueso, y que el TENS de baja frecuencia activaba las fibras aferentes motoras A δ . Recogiendo la actividad de la médula espinal se muestra que solo se activan las fibras aferentes primarias de diámetro grueso en los tejidos profundos por el TENS tanto de alta como baja frecuencia, a intensidades sensoriales hasta el umbral motor. El aumento de la intensidad de estimulación al doble del umbral motor recluta fibras aferentes A δ . Así, se requiere una estimulación de alta intensidad, significativamente por encima del umbral motor, para que el TENS active a las aferentes nociceptivas, lo que sugiere que la analgesia inducida por TENS está mediada a través de la activación de las fibras aferentes de diámetro grueso. Las diferencias en las propiedades de la forma de la onda no cambia la analgesia producida por TENS, de forma que la hiperalgesia se reduce tanto con ondas simétricas como asimétricas. Así, las diferentes formas de las ondas son efectivas para mejorar el confort del paciente pero no para incrementar la analgesia³.

La aplicación repetida diariamente de TENS durante 12 días con electrodos situados en la piel de los músculos paraespinales, tanto ipsilaterales como contralaterales, reduce el desarrollo de hiperalgesia mecánica en la lesión crónica por constricción, mientras que el TENS de baja frecuencia aplicado en los puntos de acupuntura en la extremidad trasera disminuye el desarrollo de hiperalgesia térmica, pero solo cuando se aplica en el lado contralateral, en un modelo animal⁶⁹. De modo que, una vez que aparece la hiperalgesia, el TENS es efectivo cuando se aplica tanto a la pata trasera ipsilateral como la contralateral.

El TENS no se acepta universalmente como sistema de tratamiento del dolor neuropático y del DMF, pero un estudio reciente mostraba una reducción media de las puntuaciones de dolor de 1.8 en reposo y 3.9 con los movimientos, en cinco pacientes después de 60 min de tratamiento con TENS. Cada paciente en el último estudio tenía DMF, dolor neuropático en el muñón o ambos⁷⁰. En otro estudio comparativo con terapia en espejo, el TENS aplicado en extremidad contralateral a la amputada, resultó efectivo en disminuir el DMF a corto plazo, sin diferencias con el grupo de terapia en espejo⁷¹.

La sensación de miembro fantasma de los dedos amputados puede ser evocada por TENS cerca del muñón en amputados de miembro superior. El perfeccionamiento de los parámetros de estimulación necesarios tiene aplicación clínica en la mejora de la funcionalidad de las prótesis⁷².

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA

La estimulación epidural invasiva de la corteza motora cerebral (EMCS) para el tratamiento del dolor se ha desarrollado después de la estimulación eléctrica de los cordones posteriores medulares (SCS) y de la estimulación cerebral profunda (DBS). En los primeros años 90, se publicaron buenos resultados y posteriormente se desarrolló la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), una técnica no invasiva. La estimulación eléctrica transcra-

neal se retomó entonces y ahora está en expansión con la estimulación con corriente directa transcraneal (tDCS). Con los abordajes transcraneales, la diana preferente es la corteza motora primaria (M1), aunque se investigan otras áreas corticales^{73,74}.

La tDCS, aplicada durante 5 días en el córtex motor, produce alivio del dolor cada día⁷⁵. La tDCS bicefálica es efectiva en promover un comportamiento antinociceptivo, relacionado con cambios en los niveles de citoquinas pro y anti-inflamatorias a largo plazo³.

La rTMS es más efectiva que la tDCS en el DMF, y es más eficaz cuando se aplica sobre el córtex motor del córtex primario precentral (M1), contralateral al lado doloroso en series de 20 trenes de 6 seg de duración a alta frecuencia, 5-20 Hz, 200 pulsos, 20 min/día, durante 10 días³. La reducción en la intensidad del dolor es efectiva durante 15 días después del inicio del tratamiento. La administración de rTMS a 10 Hz en el córtex motor primario contralateral durante dos semanas en amputados traumáticos con DMF induce una significativa mejoría del dolor⁷⁶. La rTMS de baja frecuencia del complejo motor suplementario (SMC) o del córtex motor primario (PMC) de pacientes con DMF severo y dolor neuropático, reduce el DMF, pero no el dolor neuropático^{77,78}.

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DE SUPERFICIE

La estimulación eléctrica de superficie (SES) es un método no invasivo para evocar sensaciones naturales distales a la localización del electrodo, lo que puede mejorar el tratamiento de DMF mientras que proporciona *feedback* sensorial⁷⁹.

ESTIMULACIÓN DE NERVIOS PERIFÉRICOS (PNS)

El PNS reduce el dolor postamputación, pero se usa raramente porque requiere un acceso quirúrgico invasivo y precisa colocar los electrodos muy cerca del nervio. Sin embargo, el abordaje percutáneo ecoguiado, que permite colocarlo a 3 mm del nervio, puede aliviar significativamente el dolor en el 75% de los pacientes, y mejorar su calidad de vida de unas dos semanas⁸⁰. En un reciente estudio piloto en 10 pacientes con amputación de miembro inferior y DMF o dolor de muñón, la corriente alterna a 10 KHz, aplicada con un voltaje de hasta 10v durante 30 min por sesión, usando un electrodo con forma de manguito implantado alrededor del n. ciático o tibial, bloqueaba ambos tipos de dolor en un 75% a los tres meses de tratamiento, eficacia que se mantenía a los 12 meses. También se reducía la medicación y la interferencia del dolor en las actividades diarias⁸¹.

ESTIMULACIÓN DE CORDONES POSTERIORES MEDULARES

La estimulación de los cordones posteriores medulares (*spinal cord stimulation*) (SCS) se introdujo en 1967 y se lleva utilizando desde 1969 para tratar diversos cuadros de dolor. La primera serie de casos de DMF tratados con esta modalidad se publicó en 1975⁸².

El mecanismo de acción atribuido a SCS ha sido tradicionalmente el desarrollado por la teoría de la "Puerta de Entrada", de Melzack y Wall, según la cual, la estimulación eléctrica de las fibras Aβ inhibiría la transmisión de dolor por las más lentas fibras Aδ y C. Investigaciones más recientes describen la SCS como una alteración de la excitabilidad de las neuronas WDR,

facilitación de los mecanismos inhibitorios fisiológicos y cambios en la actividad de varios neurotransmisores, incluyendo glutamato, adenosina, acetilcolina, sus P, péptico relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), factor neurotrófico derivado del cerebro y bradiquinina⁷⁴. Los modelos animales muestran que SCS provoca un aumento de la liberación espinal de serotonina y una disminución de la liberación del GABA en la sustancia gris periacueductal. Las frecuencias más comúnmente usadas están en el rango de 40-125 Hz (estimulación "tónica"), que activan a neuronas GABAérgicas y a interneuronas que usan transmisores como la acetilcolina y adenosina, y también a células serotoninérgicas en la médula ventromedial y a núcleos en la región del locus ceruleus que contienen epinefrina¹.

En una revisión sistemática, realizada por Aiyer et al, se analizaron recientemente un total de 12 estudios de los 123 revisados, de los cuales siete obtenían resultados positivos en cuanto a alivio del dolor en pacientes con DMF después de una amputación, mientras que los otros cinco no¹. Es evidente que SCS proporciona alivio del dolor también a largo plazo. Krai-nick et al obtuvieron un 45% de los pacientes con resultados buenos-excelentes inicialmente, y un 42.6% con alivio de más de un 25% de su DMF en el largo plazo⁸³. McAuley et al. también reportaron buenos resultados inicialmente en el 65% de sus pacientes. Después de 5-20 años, 5 de sus 9 pacientes todavía sentían alivio y beneficio de la estimulación⁸⁴. Sánchez-Ledesma et al también reportaron que de sus 12 pacientes estudiados, 10 tenían beneficios globales en el primer año, y en el seguimiento a 11 años, cinco de los seis pacientes que permanecían en el estudio continuaban con beneficio de la SCS, si bien refería que el alivio era peor después de varios meses de uso⁸⁵. Kumar et al. no encontraba alivio del DMF en ninguno de sus dos estudios^{86, 87, 1}. Recientemente, Eldabe et al investigaron a 8 pacientes con DMF a los que se les implantó un sistema de estimulación del ganglio de la raíz dorsal (GRD). El EVA inicial bajo de 85.5 a 43.5 en el seguimiento de 14.4 meses, mejorado no solo el dolor, sino también la calidad de vida y la capacidad funcional. Algunos pacientes eliminaron o redujeron su medicación, y el DMF se eliminó por completo en uno de los pacientes y en tres disminuyó el alivio, a pesar de tener buena respuesta al inicio⁸⁸.

Los parámetros de estimulación son importantes en el tratamiento con SCS. A la tradicional estimulación tónica, se han unido en los últimos años otras modalidades. La *Alta Frecuencia* (HF; 3-50 kHz) parece suprimir o bloquear la transmisión nociceptiva espinal y posiblemente los canales iónicos voltaje-dependientes. Otras nuevas hipótesis sobre las que se trabajan se basan en que frecuencias por encima de los 5 kHz podrían inhibir a las neuronas espinales espontáneamente activas. También que una amplitud mínima y frecuencias por encima de los 2 kHz podrían hiperpolarizar neuronas quiescentes en un número dependiente de la amplitud y de la frecuencia (máxima a 10 kHz). Los resultados clínicos de la estimulación kHz podrían ser el resultado de una inhibición directa de la membrana, generada durante la aplicación de un campo eléctrico a frecuencias de kHz, en lugar de la activación de las fibras de los cordones posteriores^{89, 74}. La estimulación en *ráfagas* (Burst), se define por más *cargas por segundo* comparada con la SCS tónica, con una amplitud por debajo del umbral requerido para la activación de las fibras Aβ. Produce más supresión neural en el núcleo gracilis, lo que potencialmente se traduce en mejor analgesia. Se han publicado mejores resultados con la

estimulación en ráfagas que con la tónica. La diferencia sugiere que podrían diferir en sus mecanismos supraespinales, pero ambos tipos de estimulación tienen efecto supresor del dolor, lo que podría deberse a una vía final común^{90,74}.

Se necesitan estudios para verificar el efecto de estas nuevas modalidades de estimulación en pacientes con DMF.

No hay datos sobre mortalidad referida exclusivamente a SCS. Entre las complicaciones que pueden surgir durante el implante de los electrodos está la punción dural, hemorragia epidural e intratecal, traumatismo de médula espinal o raíces que pueden producir secuelas neurológicas. Más frecuentes son las complicaciones menores por malfuncionamiento del sistema, infección, migración de electrodo o rotura del mismo etc. que pueden requerir revisiones en quirófano.

El tratamiento con SCS puede ser eficaz en pacientes que no tienen adecuado alivio con tratamiento farmacológico y debe considerarse seriamente siempre que la fase de prueba sea positiva. La Neuroestimulación es relativamente segura porque es mínimamente invasiva y tiene características reversibles no asociadas con efectos secundarios por medicación.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

La estimulación cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*) (DBS) es una intervención neuroquirúrgica que se realiza en el tratamiento de la enf. de Parkinson y para el tratamiento del dolor neuropático crónico refractario a farmacoterapia. Para el tratamiento del dolor después de una amputación traumática, la DBS proporciona eficacia de un año, pero debido a los resultados inconsistentes, está aprobado para su uso en Europa, pero no en EEUU^{91,92,3}. Para el tratamiento del DMF y dolor neuropático crónico, las terapias moduladoras invasivas, tales como la DBS y la estimulación epidural del córtex motor son efectivas cuando otras modalidades de tratamiento no han tenido éxito. Los pacientes con dolor nociceptivo responden mejor a la DBS que los que tienen dolor neuropático, y las áreas sensibles a la estimulación son el tálamo sensorial, la sustancia gris periacueductal y periventricular, y el córtex cingulado anterior.

CONCIENCIA CORPORAL

Es fundamental entender el procesamiento de la información por los circuitos de *feedback* corticotalámicos, integrados por el tálamo, para comprender cómo el desarrollo de la conciencia del esquema corporal proporciona información desde todo el cuerpo. Mientras que el lóbulo parietal mapea espacialmente la información visual y no visual, el tálamo integra y recrea la información sensorial procesada dentro de un espacio en 3D⁹³. La comprensión de estos mecanismos puede favorecer el desarrollo de otras estrategias terapéuticas en el DMF.

INTERVENCIONES INVASIVAS

Después de un trauma nervioso, el asegurar el muñón nervioso periférico en el tejido adiposo reduce el dolor neuropático en un 23%, debido a la inducción de neoangiogénesis, modulando la respuesta inflamatoria y limitando las adherencias cicatriciales⁹⁴. La mayoría de

estas técnicas requieren refrescar el muñón nervioso para eliminar neuromas o tejido cicatricial, pero incluso haciendo esto la eliminación del dolor neuropático dura habitualmente menos de un año, tras el cual el dolor neuropático retorna. El nervio debe refrescarse de nuevo para eliminar el dolor recurrente.

Aunque la mayoría de las nuevas técnicas para reducir o eliminar el dolor neuropático han sido ineficaces, algunas parecen prometedoras. La resección del nervio y neuroma origen del dolor neuropático es el método más simple. Pero como se ha dicho, aunque se puede reducir el dolor en el 30-50% de los pacientes, en el resto se produce una inicial mejoría, seguida de un lento retorno al dolor original que puede ser peor que el sufrido antes de la intervención. Una respuesta insatisfactoria a una resección inicial de un neuroma no asegura el fracaso de otra ulterior resección, por lo que podría plantearse reintervenir, pero reservándolo a pacientes con dolor intratable que no han respondido a otras terapias^{94,3}. Otras alternativas incluyen:

1. Cubrir el muñón nervioso con un injerto epineural.
2. Recolocar el muñón nervioso refrescado, en músculo, arterias, venas o tejido adiposo o hueso. Esto proporciona un alivio significativo del dolor, pero no de forma definitiva (duración de aproximadamente un año).
3. Rizotomía, resecano las raíces dorsales del GRD, que llevan los axones aferentes sensoriales de la médula espinal. Esto último es una medida excepcional. La mayoría de los procedimientos ablativos hoy día se han sustituido por la neuromodulación.

En un estudio sobre 10 pacientes con dolor neuropático secundario a traumatismo nervioso, con el objetivo de restaurar la función neurológica, el refrescar el muñón nervioso y asegurarlo unos 2 mm dentro de un tubo de colágeno cerrado por un extremo y relleno con Plasma Rico en Plaquetas (PRP) autólogo, eliminó el dolor neuropático en la práctica totalidad de los pacientes en las tres primeras semanas, manteniendo los resultados en el seguimiento a los 3 años^{96,3}. Este hallazgo va en contra de la teoría de que la reinervación del muñón o recuperación neurológica es la que puede hacer disminuir el dolor neuropático. El mecanismo por el que PRP puede actuar en este caso se desconoce, y los autores sugieren:

1. Refrescar las terminaciones del muñón nervioso y aplicar PRP elimina la hiperexcitabilidad nerviosa.
2. El tubo de colágeno previene la inmigración de fibroblastos que podrían favorecer la formación de nuevas cicatrices en el muñón nervioso y reiniciar el dolor neuropático.
3. Factores liberados dentro de PRP, incluyendo plaquetas y células madre mesenquimales, son captadas por los axones refrescados y transportados hasta sus somas, donde provocan cambios en las neuronas nociceptivas que llevan a una reducción en la concentración del exceso de canales de Na a lo largo de la membrana axonal, que es lo que haría que las neuronas estén hiperexcitables enviando señales de dolor continuamente⁹⁷.

En un estudio ulterior, los autores comprobarán si la aplicación de PRP en los muñones nerviosos expuestos, en pacientes amputados, puede disminuir este tipo de dolor, reducir su intensidad o bloquear su desarrollo³.

Una técnica alternativa es la aplicación de un material polisacárido catiónico polimérico multifuncional especial (microcristales de quitosan) al muñón nervioso con la intención de

reducir el desarrollo del neuroma postraumático y la fibrosis extraneural, aunque no reduce el dolor neuropático³.

LESIÓN DE LA ZONA DE ENTRADA DE LA RAÍZ DORSAL (DREZ)

La lesión del DREZ elimina el DMF en un paciente con avulsión del plexo braquial. Hizo que se acortase el brazo fantasma y que desapareciera la mano fantasma. En otro paciente con DMF en brazo no amputado, tras la lesión del DREZ, se produjo una reducción del 50% en el tamaño de la mano fantasma, y una disminución de las puntuaciones de dolor al 70% del valor preoperatorio, que no había cambiado a los dos años⁹⁸. No se produjo un alivio completo del dolor en ninguno de los dos casos.

MEDICINA PERSONALIZADA

La medicina personalizada se refiere al principio de que los pacientes podrían estratificarse, de forma que cada uno reciba el tratamiento más efectivo y tolerable para sus necesidades individuales. Los pacientes pueden estratificarse a varios niveles: fenotipo clínico, perfilamiento sensorial detallado, genética y, en el futuro, el uso potencial de modelos celulares para elegir el tratamiento.

El desarrollo de estas técnicas supone un reto para el futuro tratamiento de muchas enfermedades, y particularmente para el de los procesos que se acompañan de dolor neuropático⁹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. AIYER R, BARKIN R, ANURAG B, GUNGOR S. *A systematic review on the treatment of phantom limb pain with spinal cord stimulation*. Pain Manag. 2017; 7(1): p. 59-69.
2. *International Association for the Study of Pain*. www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?Item-Number=1673. [Online]. [cited 2018 Agosto 1].
3. KUFFLER DP. *Coping with phantom limb pain*. Mol Neurobiol. 2018; 55: p. 70-84.
4. KOOIJMAN C, DIJKSTRA P, GEERTZEN J. *Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study*. Pain. ; 87: p. 33-41.
5. ZIEGLER-GRAHAM K, MACKENZIE E, EPHRAIM P. *Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050*. Arch Phys Med Rehabil. 2008; 89: p. 422-429.
6. LÓPEZ DE ANDRÉS A, JIMÉNEZ GARCÍA R, ARAGÓN SÁNCHEZ J, JIMÉNEZ TRUJILLO I, HERNÁNDEZ BARRERA V, MÉNDEZ BAILÓN M. *National trends in incidence and outcomes in lower extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2012*. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 108: p. 499-507.
7. LÓPEZ DE ANDRÉS A, MARTÍNEZ HUEDO M, CARRASCO GARRIDO P, HERNÁNDEZ BARRERA V, GIL DE MIGUEL A, JIMÉNEZ GARCÍA R. *Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2008*. Diabetes Care. 2011; 34: p. 1570-6.
8. ALMARAZ M, GONZÁLEZ-ROMERO S, BRAVO M, CABALLERO F, PALOMO M, VALLEJO R, ET AL. *Incidence of lower limb amputations in individuals with and without diabetes mellitus in Andalusia (Spain) from 1998 to 2006*. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Mar; 95(3): p. 399-405.
9. KNOTKOVA H, CRUCIANI R, TRONNIER V. *Current and future options for the management of phantom-limb pain*. J Pain res. 2012; 5: p. 39-49.

10. SRIVASTAVA D. *Chronic post-amputation pain: peri-operative management-Review*. British Journal of Pain. 2017; 11(4): p. 192-202.
11. LE FEUVRE P, ALDINGTON D. *Know pain know gain: proposing a treatment approach for phantom limb pain*. J R Army Med Corps. 2014 Mar; 160(1): p. 16-21.
12. DE GRAAF J, JARRASSE N, NICOL C. *Phantom hand and wrist movements in upper limb amputees are slow but naturally controlled movements*. Neuroscience. 2016; 312: p. 48-57.
13. KUFFLER D. *Origins of Phantom limb pain*. Mol. Neurobiol. 2018; 55: p. 60-69.
14. YIN Y, ZHANG L, XIAO H, WEN C, DAI Y, YANG G, ET AL. *The pre-amputation pain and the postoperative deafferentation are the risk factors of phantom limb pain: a clinical survey in a sample of chinese population*. BMC Anesthesiol. 2017 May 26; 17(1): p. 69.
15. AHMED A, BHATNAGAR S, MISHRA S, KHURANA D, JOSHI S, AHMAD S. *Prevalence of phantom limb pain, stump pain, and phantom limb sensation among the amputated cancer patients in India: A prospective, observational study*. Indian J Palliat Care. 2017 Jan-Mar; 23(1): p. 24-35.
16. WEEKS S, ANDERSON-BARNES V, TSAO J. *Phantom limb pain: theories and therapies*. Neurologist. 2010; 16: p. 277-286.
17. KENT M, HUNG-LUN J, VAN DE VEN T, BUCHHEIT T. *Perioperative pain management strategies for amputation: A topical review*. Pain Medicine. 2017; 18: p. 504-519.
18. YOUNG E, LARIVIRE W, BELFER I. *Genetic basis of pain variability: recent advances*. J Med Genet. 2012; 49(1): p. 1-9.
19. SCHOEPS A, RUDOLPH A, SEIBOLD P, ET AL. *Identification of new genetic susceptibility loci for breast cancer through consideration of gene-environment interactions*. Genet Epidemiol. 2014; 38(1): p. 84-93.
20. TSANTOULAS C. *Emerging potassium channel targets for the treatment of pain*. Curr Opin Support Palliat Care. 2015; 9(2): p. 147-154.
21. RICHARDSON C, GLENN S, NURMIKKO T. *Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral ascular disease*. Clin J Pain. 2006; 22: p. 353-358.
22. FLOR H, NIKOLAJSSEN L, STAEHELIN JENSEN T. *Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?* Nat Rev Neurosci. 2006; 7: p. 873-881.
23. MAKIN T, SCHOLZ J, HENDERSON SLATER D, ET AL. *Reassessing cortical reorganization in the primary sensorimotor cortex following arm amputation*. Brain. 2015; 138: p. 2140-2146.
24. BORGHİ B, D'ADDABBO M, WHITE M, GALLERANI P, TOCCACELI L, RAFFAELI W. *The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: Te effect on symptoms associated with phantom limb syndrome*. Anesthesia and Analgesia. 2010; 111(5): p. 1308-1315.
25. VASO A, ADAHAN M, GJİKA A, ZAHAJ S, ZHURDA T, VYSHKA G. *Peripheral nervous system origin of phantom limb pain*. Pain. 2014; 155(7): p. 1384-1391.
26. KICKERT S, JOHANSEN-BERG H, TRACEY I, MAKIN TR. *Reaffirming the link between chronic phantom limb pain and maintained missing hand representation*. Cortex. 2018; 106: p. 174-184.
27. JUTZELER C, CURT A, KRAMER J. *Relationship between chronic pain and brain reorganizacion after deafferentation: a systematic review of functional MRI findings*. Neuroimage Clin. 2015; 9: p. 599-606.
28. MCGEOCH P, BRANG D, HUANG M. *Primary somatosensory cortex hand representation dynamically modulated by motor output*. Neurocase. 2015; 21: p. 103-105.
29. TYLER D. *Neural interfaces for somatosensory feedback: bringing life to a prosthesis*. Curr Opin Neurol. 2015; 28: p. 574-581.
30. BARON R. *Mechanisms of disease: neuropathic pain-a clinical perspective*. Nat Clin Pract Neurol. 2006; 2: p. 95-106.
31. BERG A, ZELANO J, TAMS S. *The extent of synaptic stripping of motoneurons after axotomy is not correlated to activation of surrounding glia or downregulation of postsynaptic adhesion molecules*. PLoS ONE 8(3): e5964. doi:10.1371/journal.pone.0059647. 2013.

32. WALTERS E. *Nociceptors as chronic drivers of pain and hyperreflexia after spinal cord injury: An adaptive-maladaptive hyperfunctional state hypothesis*. Front Physiol. 2012; 3: p. 309.
33. BAI L, WANG X, LI Z. *Upregulation of chemokine CXCL12 in the dorsal root ganglia and spinal cord contributes to the development and maintenance of neuropathic pain following spared nerve injury in rats*. Neurosci Bull. 2016; 32: p. 27-40.
34. JARVIS M, BOYCE-RUSTAY J. *Neuropathic pain: models and mechanisms*. Curr Pharm Des. 2009; 15: p. 1711-1716.
35. SUMITANI M, MIYAUCHI S, UEMATSU H. *Phantom limb pain originates from dysfunction of the primary motor cortex*. Masui Jap J Anesthesiol. 2010; 59: p. 1364-1369.
36. BEDI S, YANG Q, CROOK R. *Chronic spontaneous activity generated in the somata of primary nociceptors is associated with pain-related behavior after spinal cord injury*. J Neurosci. 2010; 30: p. 14870-14882.
37. SERRA J, DUAN W, LOCKE C, SOLÀ R, LIU W, NOTHAFT W. *Effects of a t-type calcium channel blocker, ABT-639, on spontaneous activity in C-nociceptors in patients with painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial*. Pain. 2015; 156(11): p. 2175-2183.
38. HAROUTOUNIAN S, NIKOLAISEN L, BENDTSEN T, FINNERUP N, KRISTENSEN A, HASSELSTROM J, ET AL. *Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy*. Pain. 2014 Jul; 155(7): p. 1272-9.
39. WANG X, WANG X, YI Y, TANG D, CHEN Y, JIANG Y, ET AL. *Gabapentin as an adjuvant therapy for prevention of acute phantom-limb pain in pediatric patients undergoing amputation for malignant bone tumors: A prospective double-blind randomized controlled trial*. J pain Symptom Manage. 2018 Mar; 55(3): p. 721-727.
40. JOUGUELET-LACOSTE J, LA COLLA L, SCHILLING D, ET AL. *The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature*. Pain Med. 2015; 16(2): p. 383-403.
41. BUVANENDRAN A, KROIN J, RAJAGOPAL A, ROBISON S, MORIC M, TUMAN K. *Oral ketamine for acute pain management after amputation surgery*. Pain Med. 2018 Jun 1; 19(6): p. 1265-1270.
42. JAEGER H, MAIER C. *Calcitonin in phantom limb pain: A double-blind study*. Pain. 1992; 48: p. 21-7.
43. YOUSEF A, ABORAHMA A. *The preventive value of epidural calcitonin in patients with lower limb amputation*. Pain Med. 2017 Sep 1; 18(9): p. 1745-1751.
44. VON PLATO H, KONTINEN V, HAMUNEN K. *Efficacy and safety of epidural, continuous perineural infusion and adjuvant analgesics for acute postoperative pain after major limb amputation - a systematic review*. Scand J Pain. 2018 Jan 26; 18(1): p. 3-17.
45. DE JONG R, SHYSH A. *Development of a multimodal analgesia protocol for perioperative acute pain management for lower limb amputation*. Pain Res Manag. 2018 Jun 3; 2018(Article ID 5237040): p. 9.
46. PET MK, FRIEDLY J, ET AL. *Does targeted nerve implantation reduce neuroma pain in amputees?* Clin Orthop Relat Res. 2014; 472: p. 2991-3001.
47. FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ F, SEJO F, VALLÈS C, FERNÁNDEZ-ALONSO R. *Neurophysiological monitoring in the treatment of pain*. Rev Neurol. 2000 Mar; 30(6): p. 567-76.
48. DIERS M, CHRISTMANN C, KOEPPE C. *Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain*. Pain. 2010; 149: p. 296-304.
49. MCCORMICK Z, CHANG-CHIEN G, MARSHALL B, ET AL. *Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment*. Pain Med. 2014; 15: p. 292-305.
50. ALVIAR M, HALE T, DUNGCA M. *Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Oct 14; 10: p. CD006380.
51. WARNER N, WARMEN M, MOESCHLER S, HOELZER B. *Pain management in four-limb amputation: a case report*. Pain Practice. 2015 Sep; 15(7): p. E76-80.
52. VERDU B, DECOSTERD I, BUCLIN T. *Antidepressants for the treatment of chronic pain*. Drugs. 2008; 68: p. 2611-2632.
53. ATTAL N, CRUCCU G, BARON R, HAANPÄÄ M, HANSSON P, JENSEN TS, ET AL. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17(9): p. 1113-e88.

54. NIKOLAJSSEN L, FINNERUP N, KRAMP S. *A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain.* Anesthesiology. 2006; 105: p. 1008-1015.
55. EICHENBERGER U, NEFF F, SVETICIC G. *Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds.* Anesth Analg. 2008; 106: p. 1265-1273.
56. SIMANSKI C, LEMPA M, KOCH G, TILING T, NEUGEBAUER E. *Therapy of phantom pain with salmon calcitonin and effect on postoperative patient satisfaction.* Chirurg. 1999; 70: p. 674-81.
57. BUVAMENDRAN A, KROIN J. *Early use of memantine for neuropathic pain.* Anesth Analg. 2008; 107: p. 1093-1094.
58. GOODCHILD C, NELSON J, COOKE I. *Combination therapy with flupirtine and opioid: open-label case series in the treatment of neuropathic pain associated with cancer.* Pain Med. 2008; 9: p. 939-949.
59. YU H, FISCHER G, EBERT AD, WU H, BAI X, HOGAN QH. *Analgesia for neuropathic pain by dorsal root ganglion transplantation of genetically engineered mesenchymal stem cells: initial results.* Molecular Pain. 2015; 11: p. 5-12.
60. ZHANG H, LI Y, CARVALHO-BARBOSA M, KAVELAARS A, HEIJNEN C, ALBRECHT P, ET AL. *Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy-induced peripheral neuropathy.* J Pain. 2016 Jul; 17(7): p. 775-86.
61. ESMÉ G, TREVELYAN E, TURNER W, SUMMERFIEDL-MANN L, ROBINSON N. *Acupuncture for the treatment of phantom limb syndrome in lower limb amputees: a randomised controlled feasibility study.* Trials. 2016 Oct 25; 17(1): p. 519.
62. HERRADOR L, PÉREZ J, MARTÍ-GARCÍA C, QUEROL M, TAPIA R, CASTRO M, ET AL. *Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review.* Prosthet Orthot Int. 2018; 42(3): p. 288-289.
63. CHAN B, WITT R, CHARROW A, ET AL. *Mirror therapy for phantom limb pain.* N Engl J Med. 2007; 357: p. 2206-2207.
64. RAMÍREZ P, REYES S, CARRASCO S, FRANCO M, ROJANO D, MARTÍNEZ J. *Terapia en espejo para el tratamiento de dolor de miembro fantasma crónico en pacientes amputados.* Rev Mex Med Fis Rehab. 2016; 28(3-4): p. 49-53.
65. SANO Y, ICHINOSE A, WAKE NEA. *Reliability of phantom pain relief in neurorehabilitation using a multimodal virtual reality system.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015;; p. 2482-2485.
66. BARBIN J, SEETHA V, CASILLAS J, PAYSANT J, PÉRENNOU D. *The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review.* Ann Phys Rehabil Med. 2016; 59(4): p. 270-275.
67. GIUFFRIDA O, SIMPSON L, HALLIGAN P. *Contralateral stimulation, using TENS, of phantom limb pain: two confirmatory cases.* Pain Med. 2010; 11: p. 133-141.
68. RADHAKRISHNAN R, SLUKA K. *Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate transcutaneous electrical nerve stimulation-induced antihyperalgesia.* J Pain. 2005; 6: p. 673-680.
69. SOMERS D, CLEMENTE F. *Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of neuropathic pain: the effects of frequency and electrode position on prevention of allodynia in a rat model of complex regional pain syndrome type II.* Phys Ther. 2006; 86: p. 698-709.
70. MULVEY M, RADFORD H, FAWKNER H, HIRST L, NEUMANN V, JOHNSON M. *Transcutaneous electrical nerve stimulation of phantom pain and stump pain in adult amputees.* Pain Pract. 2013; 13(4): p. 289-96.
71. TILAK M, ISAAC S, FLETCHER J, VASANTHAN L, SUBBIAH R, BBU A, ET AL. *Mirror therapy and transcutaneous electrical nerve stimulation for management of phantom limb pain in amputees. A Single blinded randomized controlled trial.* Physiother REs Int. 2016 Jun; 21(2): p. 109-15.
72. LI M, ZHANG DY, CHAI X, HE L, CHEN Y, GUO J, ET AL. *Discrimination and recognition of phantom finger sensation through transcutaneous electrical nerve stimulation.* Front Neurosci. 2018 apr 30; 12: p. 283.
73. LEFAUCHEUR JP. *Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives.* Pain. 2016 February; 157(2 (Suppl 1)): p. S81-S89.

74. CID J. *Mecanismos de Acción de la Neuroestimulación*. In ABEJÓN D, AGUILAR J, DE ANDRÉS IBÁÑEZ J, DE LA CALLE J, BRONTE E, CALVO I, ET AL., EDITORS. *Neuroestimulación en el tratamiento del dolor Crónico*. 1st ed. Madrid: SABA SL; ISBN: 978-84-697-3374-5; 2017.
75. BOLOGNINI N, SPANDRI V, FERRARO F, ET AL. *Immediate and sustained effects of 5-day transcranial direct current stimulation of the motor cortex in phantom limb pain*. J Pain. 2015; 16: p. 657-665.
76. NARDONE R, HOLLER Y, LANGTHALER P, ET AL. *rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury*. Spinal Cord. 2016; 118: p. 82-86.
77. FAGUNDES-PEREYRA W, TEIXEIRA M, REYNS N, ET AL. *Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain*. Arq Neuropsiquiatr. 2010; 68: p. 923-929.
78. LEE J, BYUN J, CHOE Y, ET AL. *Successful treatment of phantom limb pain by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over affected supplementary motor complex: a case report*. Ann Rehabil Med. 2015; 39: p. 630-633.
79. FORST J, BLOK D, SLOPSEMA J. *Surface electrical stimulation to evoke referred sensation*. J Rehabil Res Dev. 2015; 52: p. 397-406.
80. RAUCK R, COHEN S, GILMORE C. *Treatment of post-amputation pain with peripheral nerve stimulation*. Neuro-modulation. 2014; 17: p. 188-197.
81. SOIN A, SHAH N, FANG Z. *High-frequency electrical nerve block for postamputation pain: a pilot study*. Neuro-modulation. 2015; 18: p. 197-205 discussion 205-196.
82. NIELSON K, ADAMS J, HOSOBUCHI Y. *Phantom limb pain. Treatment with dorsal column stimulation*. J Neuro-surg. 1975; 42(3): p. 301-307.
83. KRASNICK J, THODEN U, RIECHERT T. *Pain reduction in amputee by long-term spinal cord stimulation. Long-term follow-up study over 5 years*. J Neurosurg. 1980; 52(3): p. 346-350.
84. MCAULEY J, VAN GRONINGEN R, GREEN C. *Spinal cord stimulation for intractable pain following limb amputation*. Neuromodulation. 2013; 16(6): p. 530-536.
85. SANCHEZ-LEDESMA M, GARCIA-MARCH G, DIAZ-CACAJO P, GOMEZ-MORETA J, BROSETA J. *Spinal cord stimulation in deafferentation pain*. Stereotact. Funct. Neurosurg. 1989; 53(1): p. 40-45.
86. KUMAR K, TOTH C, NATH R, LAING P. *Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain-some predictors of success. A 15 year experience*. Surg. Neurol. 1998; 50(2): p. 110-121.
87. KUMAR K, NATH R, WYANT G. *Treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation: a 10 year experience*. J Neurosurg. 1991; 75(3): p. 402-407.
88. EL DABE S, BURGER K, MOSER H, ET AL. *Dorsal root ganglion (drg) stimulation in the treatment of phantom limb pain (PLP)*. Neuromodulation. 2015; 18(7): p. 610-616.
89. LINDEROTH B. *Lecture: Spinal Cord Stimulation: Mechanisms of Action of Traditional and Novel Stimulation Algorithms: How much is known and what is merely hypothetic at present?* In Reunión del Grupo de Trabajo de Neuromodulación de la SED; 2016; Madrid.
90. DE RIDDER D, PLAZIER M, KAMERLING N, MENOVSKY T, VANNESTE S. *Burst spinal cord stimulation for limb and back pain*. World Neurosurg. 2013; 80: p. 642-649.
91. PEREIRA E, BOCCARD S, LINHARES P, ET AL. *Thalamic deep brain stimulation for neuropathic pain after amputation or brachial plexus avulsion*. Neurosurg Focus. 2013; 35: p. S7.
92. HONEY C, TRONNIER V, HONEY C. *Deep brain stimulation versus motor cortex stimulation for neuropathic pain: a minireview of the literature and proposal for future research*. Comput Struct Biotechnol J. 2016; 14: p. 234-237.
93. JERATH R, CRAWFORD M, JENSEN M. *Etiology of phantom limb syndrome: insights from a 3D default space consciousness model*. Med Hypotheses. 2015; 85: p. 153-159.
94. VAIENTI L, GAZZOLA R, VILLANI F, ET AL. *Perineural fat grafting in the treatment of painful neuromas*. Tech Hand Up Extrem Surg. 2012; 16: p. 52-55.
95. NIKOLAJSSEN L, BLACK J, KRONER K, ET AL. *Neuroma removal for neuropathic pain: efficacy and predictive value of lidocaine infusion*. Clin J Pain. 2010; 26: p. 788-793.

96. KUFFLER D, REYES O, SOSA I, ET AL. *Neurological recovery across a 12-cm-long ulnar nerve gap repaired 3.25 years post trauma: case report*. Neurosurgery. 2011; 69: p. E1321-E1326.
97. SANTIAGO-FIGUEROA J, KUFFLER D. *Reducing and eliminating neuropathic pain*. P R Health Sci J. 2009; 28: p. 289-300.
98. SON B, HA S. *Phantom remodeling effect of dorsal root entry zone lesioning in phantom limb pain caused by brachial plexus avulsion*. Stereotact Funct Neurosurg. 2015; 93: p. 240-244.
99. COLLOCA L, LUDMAN T, BOUHASSIRA D, BARON R, DICKENSON A. *Neuropathic pain*. Nat Rev Dis Primers. 2017 March 29; 3.
100. VASO A, ADAHAN H, GJIKI A, ZAHAJ S, ZHURDA T, VYSHKA G, ET AL. *Peripheral nervous system origin of phantom limb pain*. Pain. 2014 jul; 155(7): p. 1384-91.
101. KIM J, RYU S, LEE S. *Motor cortex stimulation and neuropathic pain: how does motor cortex stimulation affect pain-signaling pathways?* J Neurosurg. 2016; 124: p. 866-876.
102. GIUFFRIDA O, SIMPSON L, HALLIGAN P. *Contralateral stimulation, using TENS, of pyantom limb pain: two confrimatory cases*. Pain Med. 2010; 11: p. 133-141.