



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Mecanismos moleculares implicados en el dolor del miembro fantasma y su abordaje terapéutico

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: María Cano Genestar

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
1. TIPOS DE DOLOR	3
2. EL DOLOR NEUROPÁTICO	4
3. EL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA	8
3.1 DEFINICIÓN	8
3.2 CONTEXTO HISTÓRICO DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA.....	9
3.3 CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA	9
3.4 IMPLICACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA Y ETIOLOGÍA DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA.....	10
3.5 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA	10
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
RESULTADOS DE BÚSQUEDA	18
1. ETIOLOGÍA DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA	18
1.1 IMPLICACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	18
1.2 IMPLICACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	23
2. ABORDAJE TERAPÉUTICO ACTUAL DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA	25
2.1 LOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS ACTUALES	25
2.2 TERAPIA ESPEJO o <i>MIRROR THERAPY</i>	27
2.3 ESTIMULACIÓN DE LA CORTEZA MOTORA TRANSCRANEAL.....	30
2.4 ESTIMULACIÓN TRANSCUTÁNEA A NIVEL DEL MUÑÓN	35
2.5 TERAPIAS RETROALIMENTACIÓN VISUAL INNOVADORAS	36
2.6 ABORDAJES FARMACOLÓGICOS.....	38
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIÓN	44
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXOS	50

RESUMEN

El dolor del miembro fantasma es un tipo de dolor neuropático que resulta tras la amputación de una extremidad del cuerpo. Se caracteriza por un sensación de dolor insoportable, refractario al tratamiento y caracterizado por presentar síntomas punzantes, palpitantes, urentes o con calambres. Su etiología es diversa y desconocida implicando el sistema nervioso central y periférico. El conocimiento de la fisiopatología supone un campo de investigación actual, centrado en los cambios en la plasticidad neuronal. Actualmente el manejo terapéutico tiene sus limitaciones. Esta falta de eficacia promueve la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos como podría ser la estimulación transcraneal de corriente directa, la terapia espejo, realidad virtual, o el uso de nuevas moléculas farmacológicas. Todos involucrados en la modulación de los cambios en la plasticidad neural adaptativa.

El objetivo del trabajo ha sido revisar la evidencia científica actual sobre la fisiopatología y el tratamiento del dolor del miembro fantasma, teniendo más presencia los no farmacológicos, realizando una revisión bibliográfica en Medline.

Los resultados de los estudios demuestran la implicación de cambios en la organización neuronal tras la amputación, tanto a nivel central como periférico como mecanismo de adaptación a la pérdida de salidas aferentes. Pero no son capaces de demostrar la relación con la intensidad del dolor percibido. Por otra parte, los resultados de los estudios acerca del abordaje demuestran de manera discreta un efecto positivo en la reducción del dolor. Sobre todo, la terapia espejo y la estimulación transcraneal.

A pesar de que estos abordajes pueden presentar un futuro para el tratamiento del dolor, es necesaria más investigación con ensayos de mayor tamaño y protocolización, debido a la limitada evidencia presente. Y sobre todo el conocimiento de la etiología causante de la aparición del dolor del miembro fantasma.

Palabras clave: dolor del miembro fantasma, reorganización cortical, tratamiento, terapia espejo, estimulación transcraneal.

INTRODUCCIÓN

El dolor se define, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), como la experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial⁽¹⁾. Se debe tener en cuenta que el dolor es un mecanismo fisiológico de defensa de nuestro cuerpo, con la función de detectar y localizar los procesos dañinos. Pero también es un fenómeno subjetivo que puede estar o no asociado a una lesión o patología orgánica. Debida a esta subjetividad, es importante saber que la intensidad del dolor notificada por el individuo puede no estar relacionada necesariamente con la gravedad de la alteración que se produce.⁽²⁾

Epidemiológicamente hablando, se trata de una de las causas más frecuentes de consulta médica. Como se observó en un estudio realizado entre el 2017-2020 y publicado por la Revista de la Sociedad Española del Dolor (RESED) en 2021, el dolor presenta una elevada prevalencia en mujeres, siendo de un 62,6% frente a varones, y en los grupos de población de edad avanzada, observando una edad media de 59,8 años. Diversos estudios realizados en la población general ponen en evidencia que un alto porcentaje de personas ha sufrido o sufre de dolor a lo largo de su vida, siendo aproximadamente un 40% las que lo han experimentado en la última semana y un 80% en los últimos 6 meses. Cabe recalcar que las zonas anatómicas más mencionadas donde se producen el dolor son la zona lumbar (espalda), osteoarticulares, cervical, dolores generalizados, migrañas, las espondilalgia, y los dolores en los miembros inferiores.⁽³⁾

1. TIPOS DE DOLOR

El dolor se puede clasificar según diferentes criterios. Según la **duración del dolor**, encontramos el dolor agudo que se define como el fenómeno de respuesta normal, fisiológica y predecible de corta duración que actúa como elemento de supervivencia del organismo para avisar de algún peligro que compromete la integridad de este, y que generalmente es localizado. Este dolor persistirá mientras dure el proceso de curación o cicatrización de los tejidos, por tanto, se comprende como un síntoma de enfermedad. Por otro lado, el dolor crónico se define como el fenómeno con más de 3 o 6 meses de duración con una intensidad, etiología y patrón de evolución muy variables e influenciados por

factores psicológicos, biológicos y sociales. Este tipo de dolor se caracteriza por tener una persistencia temporal más allá de la reparación tisular, ser secundario a cambios fisiopatológicos que se producen en el sistema nociceptivo y por constituir una enfermedad en sí mismo^(3, 4).

El dolor también se puede clasificar **según su origen o fisiopatología**. Destacan tres modalidades. En primer lugar, el dolor nociceptivo, según la IASP, se trata del dolor que surge de un daño real o potencial al tejido no neuronal y debe a la activación de los nociceptores o receptores del dolor en respuesta a un estímulo, por ejemplo, una lesión, inflamación, infección o enfermedad. Puede ser a su vez somático, si afecta a tejidos que constituyen la estructura del cuerpo, o visceral, si proviene de órganos internos^(1,3). En segundo lugar, el dolor neuropático (DN), según la IASP, es aquel que aparece como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial ⁽¹⁾. Este término hace referencia a una descripción clínica que requiere de una lesión demostrable o enfermedad que cumpla los criterios de diagnóstico neurológicos establecidos, y la presencia de signos y síntomas solos no justifica el término de DN. Dependiendo de la localización de la lesión puede ser dolor a nivel del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico (SNP). En tercer lugar, el dolor nociplástico que se define como aquel que surge del procesamiento anormal de las señales de dolor sin ninguna evidencia clara de daño tisular o patología discreta que involucre el sistema somatosensorial.⁽⁴⁾

2. EL DOLOR NEUROPÁTICO

Centrándonos en el DN, actualmente se estima que presenta una prevalencia poblacional a nivel mundial de entre 6,9 y el 10%⁽⁵⁾. Los pacientes con DN experimentan un dolor más severo que otro tipo de pacientes, son una intensidad de 6,4 de media en una escala de 0 a 10.⁽⁶⁾

Atendiendo a la definición de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 11ª edición (CIE-11), el DN se describe como la sensación eléctrica, ardiente o similar a un shock causado por procesos metabólicos, nutricionales, infecciosos, genéticos, autoinmunes y/o vasculíticos. Este dolor puede ocurrir espontáneamente, sin provocación o ser provocado por estímulos tanto nocivos como no nocivos. La sintomatología puede describirse como punzante, sorda,

ardiente, lancinante, palpitante o eléctrica, y ser constante o intermitente⁽⁷⁾. Esta sintomatología cursa con síntomas negativos; debilidad, pérdida de reflejos o entumecimiento; y con síntomas positivos; dolor espontáneo dependiente de estímulo y parestesias. Puede originarse a partir de un daño en las vías nerviosas causado en cualquier punto de estas, afectando desde las terminales nerviosas de los receptores periféricos hasta las neuronas corticales del cerebro. Si afecta al cerebro o médula espinal se clasifica como dolor central, y periférico si el daño se origina en el nervio periférico, plexo, ganglio dorsal o raíces⁽⁸⁾. Además, este tipo de dolor se puede clasificar a su vez según su distribución, pudiendo ser a su vez localizado o difuso.

Tabla 1. Clasificación del dolor neuropático	
Localización	Central: médula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza Periférico: nervio, plexo ganglio raíz dorsal, raíz
Distribución	Localizado: área bien delimitada y consistente de máximo dolor Difuso
Etiología	Trauma Isquemia o Hemorragia Inflamación Neurotoxicidad Neurodegeneración Paraneoplásico o cáncer Metabólico Deficit vitamínico
Mecanismos	Descargas ectópicas Pérdidas de inhibición Sensibilización periférica Sensibilización central

Otra de las maneras de clasificar el dolor neuropático es según su etiología o mecanismos. La visión general de la manera de clasificar el DN viene resumida en la Tabla 1.

Fuente: Gerardo C-I Prof. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2014;25(2):189–99. ⁽⁶⁾

El DN es un dolor heterogéneo con múltiples patrones de presentación que reflejan diversas combinaciones de factores etiológicos, genéticos, ambientales y neurobiológicos⁽⁹⁾.

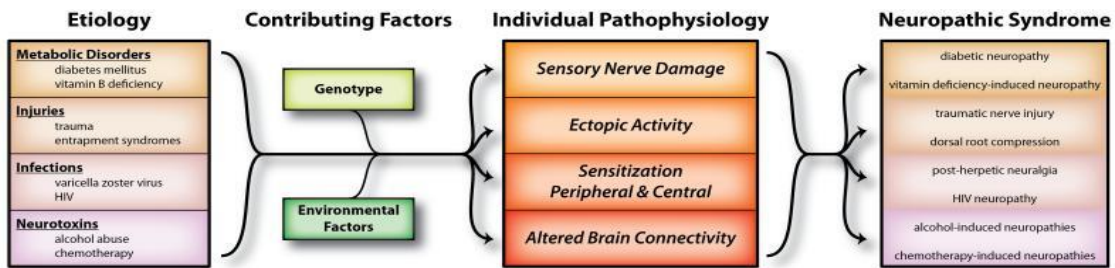


Figura 1. Esquema etiologías causantes de DN. Fuente: von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012 Feb 23;73(4):638-52.⁽⁹⁾

Los factores de riesgo que pueden determinar la aparición del dolor neuropático se destacan en la Tabla 2, que señala la alta prevalencia de dolor neuropático periférico en pacientes diabéticos, con dolor lumbar y en pacientes postquirúrgica. El dolor post-traumático y post-quirúrgico, sobre todo en cirugías generales u ortopédicas, tienen una alto potencial de progresión a dolor crónico si no son tratados adecuadamente en la fase aguda. Es necesario reconocer y manejar el dolor neuropático agudo en el perioperatorio para poder aliviarlo. Otro de los causantes de este dolor son las lesiones traumáticas a nivel periférico, donde el 66% tiene dolor y 50% de ellos es de tipo neuropático. En el caso de pacientes amputados, la prevalencia alcanza hasta el 85% de los casos⁽⁶⁾.

Tabla 2. Condiciones de riesgo de Dolor Neuropático	
Condición	Epidemiología
Dolor Neuropático Periférico	
Radiculopatía (lumbosacra, torácica o cervical)	37% pacientes con Dolor Lumbar
Polineuropatía (diabética, alcohólica, posquimioterapia, VIH)	16% pacientes con Diabetes Mellitus 26% pacientes con Diabetes Mellitus 2
Neuralgia post-herpética	8% pacientes post Herpes Zoster
Neuralgia post-quirúrgica (dolor post-mastectomía)	30-40% post cirugía cáncer mama
Trauma Nervio Periférico	5% después de lesión n. Trigémino
Neuropatía Compresiva	Desconocida
Neuralgia Trigeminal	Incidencia 27/100.000 personas-año
Dolor Neuropático Central	
Accidente Vascular Cerebral	8% pacientes con AVC
Esclerosis Múltiple	28% pacientes con EM
Lesión Médula Espinal	67% pacientes con LM
Dolor Miembro Fantasma	Incidencia 1/100.000 personas-año

Fuente: Gerardo C-I Prof. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2014;25(2):189–99. ⁽⁶⁾

Este dolor supone graves consecuencias en la calidad de vida de las personas, pudiendo destacar los problemas de salud mental como ansiedad y depresión y trastornos del sueño, produciendo un descenso en la efectividad de las terapias y aumento en la percepción del dolor.⁽⁸⁾

Para el diagnóstico del DN se requiere tener en cuenta la evaluación de la historia y examen clínico, y la realización de diferentes cuestionarios diagnósticos. Es importante considerar todos estos aspectos debido a que el DN es uno de los tipos de dolor más subdiagnosticados y subtratados. La historia debe incluir los aspectos de localización, intensidad, carácter, perfil temporal y desencadenantes. Además de ser compatible con la localización del dolor y los antecedentes que producen el daño en la vía nerviosa.⁽⁶⁾

Existen diferentes tipos de cuestionarios de diagnóstico, que complementan los pacientes con ayuda de los profesionales sanitarios. Alguno de los más comunes son: EVA (escala analógica visual), CDE (Cuestionario de Dolor Español), LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*), DN4 (*Douleur Neuropathique 4 questions*), NPQ (*The Neuropathic Pain Questionnaire*), painDETECT.⁽⁶⁾

A su vez, es necesario realizar un examen neurológico que se basa en la búsqueda sistemática de anormalidades neurológicas en el examen físico. Existe tanto una evaluación sensitiva como una motora, examen de los reflejos tendinosos y nervios craneanos y, por último, una evaluación del sistema nervioso autónomo periférico. En la sensitiva, se evalúa la funcionalidad de las fibras sensitivas que se localizan en el área dolorosa⁽⁶⁾.

Por último, el manejo del DN debe ser multimodal, empleando todas las alternativas existentes, tanto farmacológicas como no farmacológicas y con el objetivo de aliviar el dolor, mejorar la funcionalidad y calidad de vida. Según las guías de abordaje, existe un amplio rango de tratamientos farmacológicos disponibles, incluyendo aquellos de las familias de antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y opioides. Dentro del conjunto de abordajes no farmacológicos se encuentran

terapias como la rehabilitación, terapia cognitiva conductual, hipnoterapia, acupuntura, entre otras⁽¹⁰⁾.

3. EL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA

El síndrome del miembro fantasma se define según la CIE-11, como la percepción de sensaciones, incluso de dolor, en una extremidad amputada o en una parte del cuerpo que ya no se tiene. Se puede experimentar la sensación de que la extremidad ausente está en cierta posición, se mueve o incluso que tiene calor, frío, prurito, hormigueo, o sensaciones eléctricas.

Centrándose en el síndrome del miembro fantasma con dolor, se define por CIE-11, como aquella sensación de dolor insoportable, refractario al tratamiento y postural, prevalente en el 80% de los casos, en un miembro que ha sido amputado quirúrgicamente y que puede ser exacerbado por factores físicos, emocionales y psicológicos. El dolor puede ser punzante, palpitante, urente o con calambres⁽⁷⁾, y actualmente es todo un reto en las ciencias de la salud.

3.1 DEFINICIÓN

Tras el proceso quirúrgico de la amputación existe la posibilidad de que ocurran tres fenómenos. La aparición de la sensación fantasma, dolor en el muñón y/o dolor del miembro fantasma (DMF). La sensación fantasma o *phantom sensation* describe la sensación experimentada tras la amputación excluyendo el dolor. Las sensaciones descritas son de hormigueo, tirantez, tacto, temperatura y picazón. *Stump pain* o dolor en el muñón, también referido como *residual limb pain*, es aquella que ocurre inmediatamente después de la amputación y se trata de un tipo de dolor nociceptivo agudo que desaparece al cabo de las semanas a medida que la herida cicatriza. Los pacientes lo describen como puñaladas, descargas eléctricas o quemaduras en el extremo del muñón. *Phantom limb pain* o dolor del miembro fantasma hace referencia a la sensación dolorosa referida a la ausencia de un miembro, y en múltiples casos el dolor percibido es similar al que sentía el paciente en el miembro antes de la amputación. A pesar de no estar demostrado con certeza, se ha sugerido que el dolor pre-amputación es un factor determinante de desarrollar posteriormente DMF⁽¹¹⁾.

3.2 CONTEXTO HISTÓRICO DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA

Históricamente se describieron estas sensaciones de dolor tras amputación en el siglo XVI, 1551, por el cirujano militar francés Ambroise Pare que sirvió a cuatro reyes franceses durante un periodo de 30 años. Creía en la existencia de factores causales tanto a nivel periférico como central. No fue hasta el 1871 donde Silas Weir Mitchell acuñó por primera vez el término específico “dolor del miembro fantasma” o *phantom limb pain* tras un estudio sobre la guerra civil estadounidense. Todo ello generó un nuevo interés en el tema. Silas Weir Mitchell fue un médico en Filadelfia durante la guerra civil y fue el responsable del tratamiento de lesiones a nivel del sistema nervioso. Describió en su libro, posteriormente, algunos de los síntomas de las heridas en los nervios periféricos, incluyendo causalgia y el dolor fantasma.⁽¹²⁾

3.3 CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA

La causa principal de la aparición de dicho síndrome se debe a la amputación quirúrgica de algún miembro del cuerpo humano. En países del área occidental las causas predominantes de amputación son la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular crónica o enfermedades congénitas, siendo menos frecuentes los tumores o procesos oncológicos. En otras localizaciones donde existen conflictos bélicos la causa predominante de amputación traumática en sujetos saludables se deben a la propia guerra o a las explosiones por minas antipersona. Sobre todo, existe una elevada prevalencia en las poblaciones de soldados estadounidenses, en concreto aquellos que participaron en las guerras de Afganistán, Iraq o la guerra civil de Siria. Además de esta población también se encuentran los pacientes amputados por traumatismos debidos a accidentes automovilísticos, pacientes con problemas cardiovasculares y/o comorbilidad con diabetes mellitus⁽¹³⁾. Independientemente de la causa que origina estas amputaciones, la prevalencia del DMF reportada es de cerca del 85% y se ha observado valores mayores en las amputaciones en sitios proximales. En cuanto a la incidencia de dolor, varía de 0 a 88%, debido a que hay un 77% que reportan dolor los primeros días post-amputación, pero solo un 8% reportan dolor pasada un año de la cirugía⁽¹⁴⁾. Existen diferencias en las incidencias recogidas por

diferentes estudios debidas a la falta de una definición unificada del DMF, o la falta de diagnóstico por no ser reportado por el propio paciente al profesional sanitario. La incidencia del DMF parece ser independiente del sexo, nivel de amputación y edad del paciente.⁽¹⁵⁾

3.4 IMPLICACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA Y ETIOLOGÍA DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA

Este tipo de dolor, normalmente constante y persistente en el tiempo, tiene graves consecuencias en la calidad de vida y capacidades funcionales de las personas. Afectando a nivel físico, psicológico, emocional y social, generando por tanto una disminución en la calidad de vida influenciado por la duración del dolor y la discapacidad derivada. Pudiendo agravar en determinados casos la intensidad del dolor percibido.⁽¹⁶⁾

Refiriéndonos a la etiología y al mecanismo de desarrollo del DMF es, hasta la fecha, desconocida. De manera general existen una serie de hipótesis, que son las más aceptadas por los expertos que combinan mecanismos causales tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervio periférico (SNP).

3.5 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA

El diagnóstico del DMF se realiza por exclusión y depende de la historia clínica del paciente. Exclusión de posibles infecciones, realizando un hemograma completo, o de la presencia de neuromas como posibles causantes del dolor mediante la realización de una ecografía en la zona del muñón. Por otro parte, debido a la alta cantidad de factores extrínsecos y del entorno que desencadenan los episodios de dolor es oportuno realizar una evaluación psicológica.⁽¹⁷⁾

La complejidad del DMF también se extrapola cuando se habla de manejo terapéutico. El tratamiento farmacológico para DMF hasta la fecha no ha demostrado ser efectivo. Mientras que el tratamiento para el dolor residual tras amputación se centra en las causas orgánicas del dolor, el tratamiento del DMF está centrado en el control de la sintomatología, es decir, a paliar los síntomas

que sufren los pacientes, pero no llegan a curar de manera definitiva este dolor⁽¹⁷⁾. Debido a la falta de evidencia, las decisiones acerca del tratamiento son basadas generalmente en las características personales del paciente, comorbilidades y perfil de efectos adversos. El abordaje farmacológico consta de una serie de grupos de fármacos más comúnmente empleados, como son: los antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, antagonistas de ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), opioides o anestésicos. La terapia consta también con una rama de abordaje no farmacológico con las terapia motoras, como es la terapia espejo.

Los antidepresivos son comúnmente empleados para el DMF debido a su eficacia en el tratamiento de otros tipos de DN, en concreto, los más estudiados son los antidepresivos tricíclicos (ATC), como la amitriptilina, y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), como la duloxetina y venlafaxina. Los ATC modulan el dolor a través del bloqueo de canales de calcio y sodio, la inhibición de catecolaminas y bloqueo del receptor NMDA. El perfil de efectos adversos se caracteriza en los ATC por efectos anticolinérgicos, (sedación, sequedad de boca, entre ellos), hipotensión ortostática, arritmias y mareo. Mientras que los ISRSN son mejor tolerados, pero no están exentos de efectos adversos como ganancia de peso, insomnio o somnolencia.

Dentro de los antiepilépticos, destaca la gabapentina, que ejerce su efecto al unirse a la subunidad $\delta 2\alpha$ de los canales de calcio dependientes de voltaje de las neuronas del asta posterior, provocando la inhibición de la liberación de los neurotransmisores excitadores y la reducción de la excitabilidad. Otros fármacos empleados del mismo grupo son la pregabalina y el topiramato, pero la evidencia existente sobre su uso es escasa hasta la fecha. El perfil de efectos adversos se caracteriza por somnolencia, mareo, cefalea y náuseas.

Los antagonistas del receptor de NMDA, como la memantina o la ketamina, han mostrado efectividad manejando y reduciendo varios tipos de dolores crónicos, entre ellos el DN. Se cree que estos medicamentos son capaces de bloquear los mecanismos de hiperexcitabilidad y sensibilización del dolor postamputación. El perfil de efectos adversos incluye alucinaciones, náuseas, fatiga, cefalea y agitación.

Los opioides como la morfina, tramadol, tapentadol u oxicodona, actúan como agonistas del receptor μ y algunos inhiben la recaptación de monoaminas, pudiendo ser eficaces, de esta manera, en el DN. A pesar de ello, cuentan con un perfil de efectos adversos significativo, incluyendo náuseas, vómitos, mareos, estreñimiento y somnolencia. Este grupo de medicamentos se reserva para la segunda o tercera línea de tratamiento y como terapia de rescate en un episodio de dolor agudo^(12,18,19).

A pesar de la gran variedad de opciones en el abordaje de este tipo de dolor ninguno ha demostrado una eficacia significativa en los estudios realizados con cada uno de los fármacos mencionados.



OBJETIVOS

1. Objetivos generales

El primer objetivo principal de este trabajo es revisar la evidencia científica sobre las teorías acerca de la etiología del dolor del miembro fantasma, que permita descubrir nuevas dianas terapéuticas más eficaces para su abordaje farmacológico.

El segundo objetivo principal de este trabajo es revisar la evidencia científica actual sobre el abordaje del dolor del miembro fantasma a nivel farmacológico y no farmacológico.

2. Objetivos específicos

- Conocer las causas más estudiadas acerca de la fisiopatología del dolor del miembro fantasma.
- Conocer los actuales abordajes terapéuticos y los que se encuentran en desarrollo para el tratamiento del DMF.
- Evaluar la eficacia de las terapias motoras y neuro-estimulativas en el manejo del dolor del miembro fantasma en modelos clínicos actuales.

METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica para el desarrollo de este trabajo se realizó en la base de datos científica MEDLINE a través del buscador PubMed. Para realizar la búsqueda se planteó una serie de palabras clave que permitieran englobar el tema objetivo, para ello se utilizó el sistema de pregunta PIR, a pesar de que únicamente se utilizó población e intervención. Antes de realizar la búsqueda se procedió a consultar la terminología en MeSH y DeCS para emplear los descriptores adecuados que mejor se adapten a nuestras palabras clave. Este trabajo, revisión bibliográfica, se centra en el tratamiento del dolor del miembro fantasma tanto la vertiente farmacológica como no farmacológica. Además de una revisión bibliográfica de la etiología del síndrome del dolor fantasma, centrándose en las hipótesis más aceptadas. De ahí que se realizaran dos búsquedas separadas para cada una de las preguntas PIR, con sus respectivas palabras clave y descriptores.

Tabla 3. Palabras clave y términos MeSH de las ecuaciones de búsqueda.

1ª búsqueda: Fisiopatología del DMF		
	Palabras clave	MeSH Terms
Población:	- Dolor del miembro fantasma	- Phantom limb [MeSH Terms]
Intervención:	- Etiología	- "physiopathology" [Subheading]
2ª búsqueda: Abordaje terapéutico del DMF		
Población:	- Dolor del miembro fantasma	- Phantom limb [MeSH Terms]
Intervención:	- Tratamiento	- Treatment [MeSH Terms]

Con estos descriptores se completó la ecuación de búsqueda, obteniendo aquellas referencias que más se adecuaban a nuestro tema. Se obtuvieron 2 ecuaciones de búsqueda una para cada cuestión. Definitivamente, las ecuaciones de búsqueda fueron las siguientes:

- 1ª ecuación de búsqueda: ("physiopathology" [Subheading]) AND "Phantom Limb"[Mesh] en MEDLINE
- 2ª ecuación de búsqueda: (phantom limb[MeSH Terms]) AND (treatment[MeSH Terms]) en MEDLINE

En esta primera búsqueda se obtuvieron en cada búsqueda los siguientes resultados:

- 1ª ecuación de búsqueda en MEDLINE vía PubMed: 667 resultados
- 2ª ecuación de búsqueda en MEDLINE vía PubMed: 678 resultados

Durante el proceso se aplicaron una serie de filtros que posibilitaron acotar la búsqueda. Estos filtros están basados en unos criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

En la primera búsqueda relacionado con la etiología se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Publicaciones científicas con resumen (Abstract) y/o texto completo (Full Text) accesible para lectura
- Aplica filtro de tiempo de 5 años, para centrar en las investigaciones más novedosas
- Artículos de carácter original
- Artículos publicados en inglés o español

En la segunda búsqueda relacionado con el tratamiento se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Publicaciones científicas con resumen (Abstract) y/o texto completo (Full Text) accesible para lectura
- Artículos originales, además de estudios de casos clínicos que aportan información acerca de potenciales abordajes terapéuticos.
- Artículos publicados en inglés y/o español
- Artículos publicados en los últimos 3 años (2021-2024) para conocer las terapias más novedosas en el ámbito de estudio.

Criterios de exclusión:

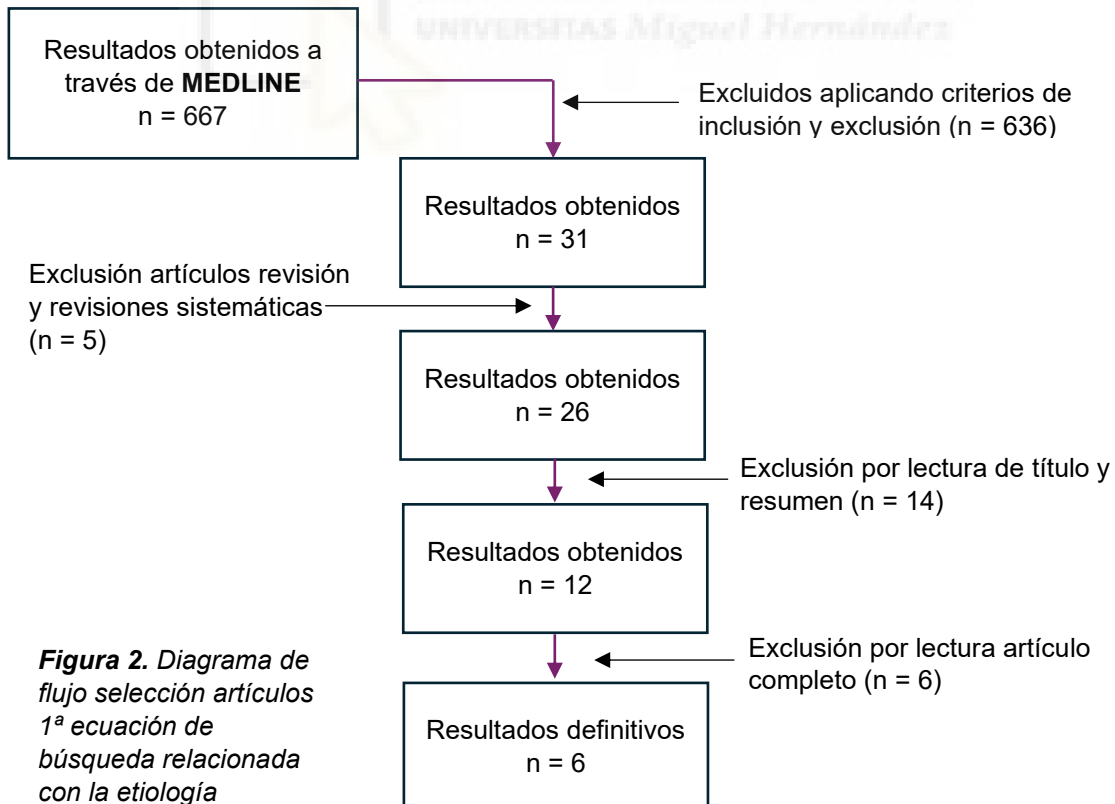
En la primera búsqueda relacionado con la etiología se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Referencias que no tienen acceso gratuito o que no se puedan acceder mediante institución, universidad UMH
- Artículos de revisión o revisiones sistemáticas
- Publicaciones científicas que no se ajusten a los objetivos del trabajo

En la segunda búsqueda relacionado con el tratamiento se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Referencias que no tienen acceso gratuito o que no se puedan acceder mediante institución, universidad UMH
- Artículos de revisión o revisiones sistemáticas
- Cartas al director por baja evidencia científica
- Publicaciones científicas que no se ajusten a los objetivos del trabajo

Con la primera ecuación de búsqueda aplicando los filtros devolvió 31 referencias. Tras un revisión de título y resumen se destacan 12 referencias. Por último, tras la lectura completa de los artículos se seleccionaron definitivamente 6 referencias.



Con todo ello, con la segunda ecuación de búsqueda, se consiguió acotar la búsqueda a un total de 45 resultados. Posteriormente se realizó una revisión de los títulos y resúmenes, destacando 13 referencias. Por último, tras la lectura completa de los artículos preseleccionados se seleccionaron finalmente 9 referencias.

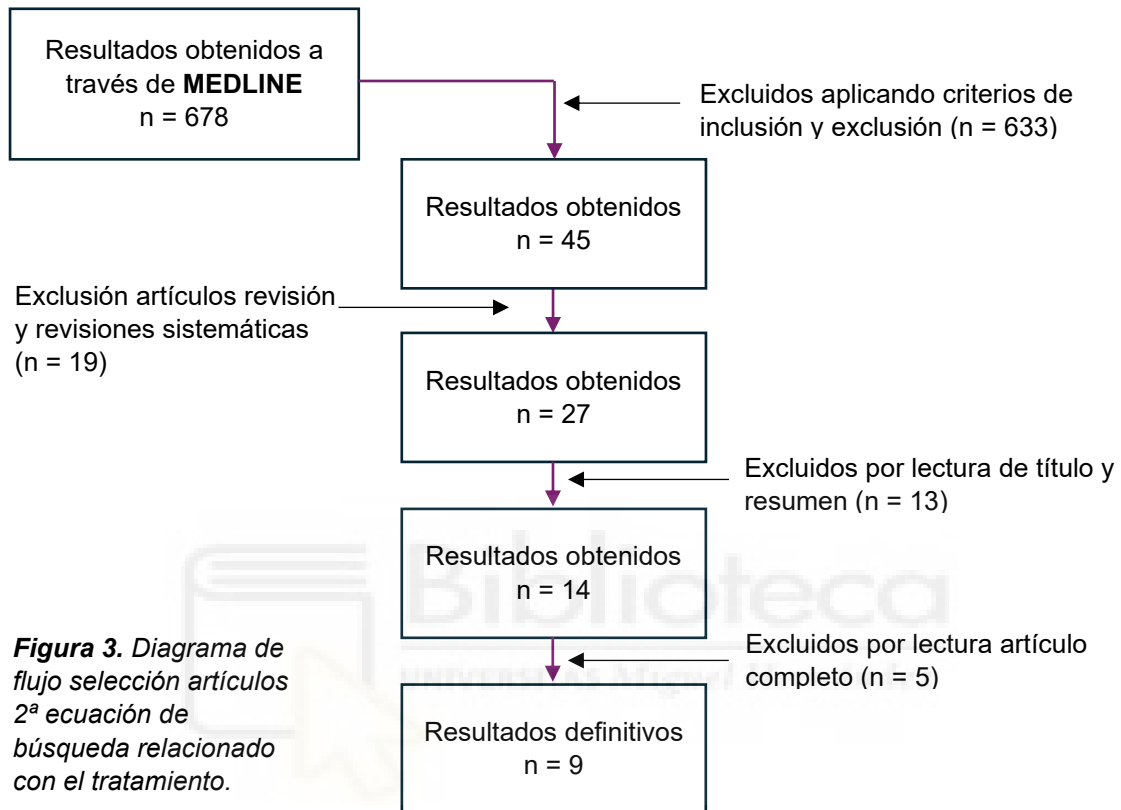


Figura 3. Diagrama de flujo selección artículos 2ª ecuación de búsqueda relacionado con el tratamiento.

RESULTADOS DE BÚSQUEDA

En este apartado se recoge la evidencia buscada sobre las hipótesis más aceptadas acerca de la etiología del DMF y las terapias actuales en el tratamiento de este síndrome. Se subdivide el apartado en dos grandes bloques, primero se presentará fisiopatología y después el abordaje terapéutico, centrándose en las terapias de actual interés a nivel no farmacológico y los farmacológico.

1. ETIOLOGÍA DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA

Actualmente, el mecanismo causal de este síndrome de dolor permanece desconocido, y genera debates entre los diferentes profesionales de la salud. Existen una variedad de teorías, y la mayoría involucran tanto alteraciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP). Los mecanismos relacionados con el desarrollo de dolor en amputados no están claramente establecidos debido a resultados controvertidos vistos en distintas investigaciones.

La implicación del SNP es clara debido a la interrupción de la inervación aferente y eferente de la extremidad amputada, y el posterior crecimiento de los axones. En cuanto a la implicación del SNC, se produce debido, principalmente a la pérdida de entradas periféricas que juegan un papel importante en la plasticidad y modulación central. Es importante recalcar que ninguna de las teorías que se mencionan ha explicado en su totalidad el DMF.

1.1 IMPLICACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La teoría que actualmente es más estudiada y la que presenta más evidencia es la reasignación cortical. También existen otras hipótesis que plantean la implicación de otras vías centrales en el desarrollo de este dolor. Son, por ejemplo: la neuromatrix de Melzack publicada en 1965, la reorganización de la vía talámica, la memoria propioceptiva o las teorías psicológicas.⁽²⁰⁾ En los últimos años la dirección que han tomado los recientes estudios ha sido enfocada en la reasignación a nivel cortical.

En un estudio por Duarte y cols. (2020) se realiza una investigación empleando la resonancia magnética funcional (fMRI). Para observar, en sujetos amputados,

como se correlaciona los cambios neuronales a nivel central con las manifestaciones clínicas, en este caso DMF. Con esta técnica de neuroimagen permite detectar y analizar los cambios funcionales y anatómicos en el cerebro, explorando también su arquitectura funcional. Su tecnología se basa en la generación de campos magnéticos potentes capaz de medir los cambios en la distribución de sangre oxigenada durante y después de realizar unas determinadas tareas. Con el objetivo de determinar los cambios en la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD). Este movimiento de sangre representa la respuesta hemodinámica a la actividad neural.

El estudio se centró en examinar la actividad neural a nivel de la corteza primaria somatosensorial (S1), la corteza motora (M1) y la corteza visual (V1). Se trata de un estudio transversal a un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico destinado a conocer la efectividad de la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) frente a la terapia espejo. Se reclutaron un total de 18 sujetos del ensayo con amputación inferior por causas traumáticas con 3 meses (o más) de duración del DMF. Consistió en la realización de fMRI, a la vez que el sujeto realizaba una serie de tareas dentro del propio escáner. Fueron: movimiento de la pierna con los ojos cerrados, movimiento de la pierna observado a través de un espejo y un periodo de descanso. La duración de cada tarea era de 20 segundos, realizando un total de 4 rondas con 6 bloques cada una. Previo al análisis, los autores definieron las áreas de interés (ROI, *regions of interest*) a nivel cerebral, según la involucración de estas. Fueron: el área motora primaria (M1), la sensorial primaria (S1) y la visual primaria (V1).

Los resultados obtenidos confirmaron que las áreas motoras y visuales, de la región afectada (hemisferio contralateral a la amputación) se activan significativamente, de manera bilateral, al realizar determinadas tareas en comparación con el hemisferio no afectado. Además de observar una correlación inversa entre el cambio a nivel cortical en M1 y el tiempo desde la amputación. Se observan cambios en la representación cortical funcional en M1, y los cambios en activación y representación se correlacionan con las características clínicas de los pacientes con DMF. Uno de los resultados negativos, fue la falta de relación entre la intensidad del DMF y el porcentaje de cambio en BOLD en las áreas sensoriomotoras. Se razonó que la reorganización será necesaria para

el desarrollo del DMF, pero la intensidad del dolor parece estar asociada a otros factores como la activación del procesamiento sensorial y las redes afectivo-emocionales. Finalizan recalcando la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y la reconsideración de otras vías centrales o periféricas posiblemente involucradas en la severidad del dolor.⁽²¹⁾

El estudio realizado por Pacheco-Barrios y cols. (2020) se centró en evaluar la asimetría neurofisiológica y estructural de la corteza motora en amputados de miembros inferiores con DMF mediante dos técnicas diferentes, estimulación magnética transcraneal (TMS) e imagen de resonancia magnética (MRI), y cómo se relacionan estos cambios con las manifestaciones clínicas. La primera técnica se empleó con la finalidad de visualizar los cambios en la corteza motora, y la segunda para conocer las diferencias en el volumen de materia gris en los hemisferios cerebrales. Se trata de un estudio transversal de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con grupo placebo, del cual se reclutaron un total de 62 sujetos (todos completaron las pruebas con TMS) y solo 21 de estos completaron el análisis MRI. Para la evaluación de TMS se investigó los cambios en la excitación cortical mediante la evaluación de los potenciales motores evocados (MEP) y el umbral motor de reposo (MT). Los MEP son señales eléctricas registradas desde las vías motoras descendentes o desde los músculos después de la estimulación de las vías motoras dentro del cerebro. Para su evaluación, como la representación a nivel cerebral de la pierna se encuentra escondida en la fisura interhemisférica los autores optaron por utilizar la representación cortical de la mano, la cual es más accesible y presenta menos variabilidad. Hablando de los resultados obtenidos, con MRI no se encontraron cambios estadísticamente significativos entre los grupo en las áreas sensoriomotoras. Pero, en cambio, en las áreas de representación cortical de manos y piernas en el hemisferio afectado se visualizó una pérdida de volumen (materia gris) que parece estar correlacionado negativamente con el tiempo desde amputación y aumento de MEP. Los autores hipotetizan que la cantidad de reorganización podría estar asociada con la presencia de DMF, pero no con la gravedad del dolor. Los resultados apoyan esta hipótesis al mostrar una reducción en la materia gris en el área de la corteza motora que representa la extremidad amputada pero no hubo correlaciones con la intensidad del dolor.

Esto apoya el creciente pensamiento, como recalca el estudio anterior, de que la intensidad del dolor viene determinada por otros circuitos neuronales, como los afectivo-emocionales. Por otra parte, la pérdida de entradas aferentes puede ser capaz de promover los cambios en la reorganización cortical y el descenso de la materia gris, por la pérdida de actividad. La falta de aferencias a una región (el área de la corteza motora de las piernas); puede conducir al desenmascaramiento de sinapsis existentes que transportan información similar a áreas vecinas, es decir, el área de la mano, gracias al aumento de la desinhibición de la corteza motora y puede explicar parcialmente los cambios en el mapeo cortical y el volumen de materia gris observados en el área de la mano.⁽²²⁾

De mano de Bao y cols. (2021) estudiaron, mediante un ensayo comparativo entre población sana (n=8) y amputada (n=16), los cambios en los patrones espaciales de la actividad cerebral intrínseca (ALFF) y la conectividad funcional (DC) mediante la medición de la resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) en amputados traumáticos de los miembros superiores a los 2, 6 y 12 meses. La técnica, rs-fMRI, empleada es un tipo de fMRI que permite estimar BOLD cuando los sujetos están despiertos, tranquilos y sin realizar ninguna tarea. La ALFF hace referencia a amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia de BOLD, que refleja la actividad cerebral intrínseca y aporta información de la conectividad interregional. El grado de centralidad (DC) mide el número de conexiones funcionales instantáneas entre una región y el resto del cerebro, y cómo influye un nodo en áreas del cerebro. Mide, por tanto, la intensidad de las fluctuaciones en BOLD. Ambas ayudan a explorar la actividad cerebral desde diferentes perspectivas. Los resultados de ALFF y DC desvelaron aumentos selectivos en la corteza sensorial y motora, pero también aumentos y disminuciones en regiones cerebrales involucradas en la plasticidad funcional después de la amputación. La distribución regional fueron diferentes a los 2 meses comparados con los 6 y 12 meses. Se ha informado que la reorganización cortical en la corteza sensoriomotora, donde los mapas corticales de partes intactas del cuerpo se "expanden" en áreas previamente asociadas con aferencias de la extremidad amputada. La medición ALFF y DC se superpusieron espacialmente, sugiriendo que pueden ocurrir cambios en la parte cognitiva e

impacto en la plasticidad cerebral. Se encontró que los ALFF en la corteza motora primaria y la corteza sensorial primaria disminuyeron a los 2, 6 y 12 meses después de la amputación. Los autores hipotetizan que esto podría representar un patrón compensatorio. Los valores de DC disminuyen pudiendo indicar que la integración sensoriomotora también se ve afectada. De manera general se encontraron alteraciones significativas de la función cerebral en las regiones locales y extensas en las regiones cerebrales generalizadas. Encontrando grandes cambios en pacientes amputados tras 12 meses. Concluyen recalando los hallazgos del estudio acerca de que se producen cambios temporales y espaciales, a nivel local y de la actividad cortical y la conectividad funcional entre regiones cerebrales sensoriomotoras y cognitivas. Esta plasticidad implicaría que la disfunción no solo ocurre en regiones sensoriales y motoras, sino en aquellas áreas responsables de la integración sensoriomotoras y la planificación motora.⁽²³⁾ Por tanto, el ensayo enfatiza también el posible papel de los cambios en la plasticidad neuronal.

En el estudio acerca de la perspectiva metodológica realizado por Andoh y cols. (2020) demostraron que la representación neuronal de los movimientos de la extremidad sana reflejada es diferente entre amputados y controles en términos de intensidad y ubicación de la actividad. Se reclutaron 20 sujetos amputados, 10 sin DMF y 10 con DMF, y un grupo control de 20 sujetos sanos sin amputación. El procedimiento a seguir fue el desarrollo de ejercicios realizados a través de realidad virtual (VR) dentro del mismo escáner de fMRI. Antes de la intervención se establecieron las ROI que se analizarían, fueron la corteza somatosensorial primaria (S1), motora primaria (M1), y sensoriomotora primaria (S1M1) en el hemisferio contralateral a la amputación. Y posteriormente se evaluó el porcentaje de cambio en la señal BOLS (%BSC) para cada sujeto en las ROI seleccionadas. Los amputados mostraron una mayor actividad neuronal en S1, M1 y S1M1 en el hemisferio contralateral a la amputación en comparación con los controles. Los resultados informan de que a pesar de que se mantiene cierta actividad neural intacta, el pico de actividad en los amputados se desplaza dorsalmente y el grado de desplazamiento depende de si se examinó S1 o M1. Considerando solo los sujetos amputados con DMF, se encontró una relación positiva entre la intensidad del DMF y la actividad en M1 y S1. Además de

correlacionar mayor activación en ROI con mayores niveles de DMF. Estos hallazgos llevaron a los autores a enfatizar la importancia de diferenciar a los sujetos con y sin DMF. La localización de los ROI, en sujetos con DMF, no se examinaron en el estudio por tanto no se pudo evaluar la potencial reorganización cortical relacionada con el DMF. Relacionado con la evaluación de la distancia cortical entre máximos de activación, descubrieron que la somatotopía S1 estaba más gravemente afectada que la somatotopía M1 en el grupo DMF debido a la mayor variación en la ubicación del pico de actividad en S1. Estos hallazgos podrían estar relacionadas con la interferencia del DMF en la presencia de sensaciones del miembro fantasma durante la tarea de movimiento fantasma virtual. Durante la realización de los ejercicios, se observó diferencias en la contribución de M1 y S1 entre los grupos DMF y no-DMF evidenciando los diferentes roles de S1 y M1 en la presencia o ausencia de DMF. Esto podría suponer una diferencia en la representación cortical. Concluyeron recalcando las diferencias en los patrones de activación en las áreas corticales motoras y sensoriales para los amputados y los controles sanos, dependiendo de la definición de las ROI.⁽²⁴⁾ Esto indicaría la presencia de cambios a nivel cortical tras la amputación, y la implicación de mecanismos diferentes en la génesis del DMF.

1.2 IMPLICACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las implicaciones a nivel periférico, referidas en la zona donde se realiza la amputación, son menos estudiadas actualmente. Existe una escasez de estudios en este apartado.

Otra visión acerca de la etiología del DMF, enfocada al SNP, la proporciona Therrien y cols. (2021) en su estudio acerca de la actividad electromiográfica (EMG) aberrante en los músculos residuales y su implicación en la reorientación de las proyecciones aferentes a partir de una representación preservada de la extremidad amputada. Se postula que esta reorientación puede servir para cerrar el circuito de retroalimentación sensoriomotora necesario para mantener la representación de extremidad amputada. Se recluta una muestra de 10 sujetos con amputación por encima de la rodilla, con los vientres del músculo vastus lateralis (VL) intactos y con DMF. Se estudia la actividad EMG en el músculo

residual y su relación con la intensidad el dolor al realizar ejercicios con ambas extremidades, los sujetos son sus propios controles. Consistió en la ejecución de movimientos de flexión, extensión, abducción y aducción con los pies de manera simultánea durante 20 segundo 3 veces cada uno (un total de 12 repeticiones). Todo ello con los sensores de la EMG colocados en el muslo sobre el músculo VL paralelo a la dirección de las fibras musculares. Los resultados evidenciaron mayores amplitudes de EMG en la pierna amputada comparada con la intacta, a su vez, mayor DMF se asoció con mayor amplitud de EMG. Evidenciando una relación positiva entre la actividad del músculo residual y el DMF. Uno de los razonamientos de los autores fue plantear que el reclutamiento anormal de VL encontrado se debiera a un reorientación eferente. Muchos de los resultados son consistentes con las características de la teoría de la reorientación eferente. Además, hipotetiza que el dolor provenga de la incongruencia en la retroalimentación sensorial y esto genere dolor, pero también podría ser un impulsor de mecanismos adaptativos del aprendizaje sensorial y motor. O simplemente que se traten de dos procesos independientes que coexisten. Concluyen recalcando la asociación positiva del reclutamiento del músculo VL residual con la intensidad el dolor.⁽²⁵⁾ Justificando la implicación de mecanismos periféricos en la génesis del DMF.

A modo informativo, en un revisión bibliográfica realizada por Clayton y cols. en 2022 plasmó las diferentes teorías más estudiadas hoy en día, centradas en el SNP. Destacan 2 principalmente, la formación de neuromas y la actividad anormal del ganglio de la raíz dorsal ambos localizadas en la zona del muñón.

Tras una amputación, en la zona afectada, solamente quedan los axones de los nervios que la inervaban. Estos axones tienden a crecer y enhebrar para poder inervar la porción del muñón, y debido a la ausencia de la extremidad corren el riesgo de formar colecciones de fibras nerviosas desorganizadas por la falta de señales adecuadas de crecimiento. Esto puede determinar la aparición de un neuromas, que son crecimientos excesivos del tejido nervioso. Donde aumenta la expresión de canales de sodio, resultando en un aumento de la hiperexcitabilidad y por tanto de la transmisión de las señales nociceptivas. A pesar de ello en estudios recientes se han encontrado con resultados contrarios. Y, sobre todo, la poca eficacia de las terapia de bloqueo nervioso.

El soma del ganglio de la raíz dorsal también sufre cambios tras la amputación. En algunos estudios has observado alteraciones en la transcripción genética y expresión de proteínas. Todas estas neuronas se produce una aumento de la excitabilidad tras la sección axonal. Estos cambios suponen un cambio en la excitabilidad, alargamiento del potencial de acción y alteraciones en la resistencia de entrada, y posibles aumentos en las descargas espontáneas. Todos estos cambios, y el aumento en la expresión de receptores en la superficie que responden al dolor, podría tener algún papel en la transmisión nociceptiva potenciada en estos sujetos⁽²⁰⁾. Ninguna de las dos son capaces de explicar de manera completa el desarrollo del DMF, y solo se entienden como factores adicionales a los cambios sugeridos en el SNC tras la amputación de una extremidad.

El resumen de los estudios empleados (véase **anexo 1**) se muestra a continuación.

2. ABORDAJE TERAPÉUTICO ACTUAL DEL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA.

El DMF se trata de un dolor altamente prevalente en la población amputada, cuya primera línea de tratamiento es la de paliar los síntomas dolorosos con diferentes grupos farmacológicos con implicación a nivel neurológico. Esto es debido a las posibles implicaciones causales con el SNC. A pesar del uso altamente extenso de estos fármacos numerosos estudios han demostrado la nula o escasa efectividad de los grupos tratados con el fármaco frente a placebo. De ahí surge la necesidad del estudio y desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos.

2.1 LOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS ACTUALES

Según un Dephi estudio realizado por Limakatso y cols. (2021) con expertos en el área del DMF procedentes de diferentes áreas de las ciencias de la salud y nacionalidades, se realizó un análisis de los abordajes terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos recomendados en la actualidad. Con el objetivo principal de llegar a un consenso sobre los tratamientos con mayor eficacia. Se reclutaron 27 profesionales de la salud de diferentes áreas con implicación en el DMF y con al menos 2 años de experiencia en su manejo. El

estudio se realizó telemáticamente con 3 rondas de cuestionarios anónimos. En la primera se preguntaba por terapias efectivas para reducir DMF. En la segunda, clasificación y racionalización de las terapias propuestas. Y, por último, en la tercera ronda con los abordajes con un consenso de > 50% se pidió una evaluación justificada. Inicialmente se propusieron 37 tratamientos de los cuales se alcanzó el consenso final como terapias efectivas en 7 de ellos. Y se alcanzó el consenso en la ineffectividad de 2 tratamientos, el uso de citalopram y estimulación por radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal. Seis de las siete terapias respaldadas por los expertos se tratan de intervenciones no farmacológicas.

La terapia espejo presentó un 80% de consenso, se trata de una técnica de representación del movimiento que utiliza el reflejo de los movimientos voluntarios de la extremidad intacta para proporcionar la ilusión de movimiento en la extremidad amputada. La posible efectividad deriva de dirigirse a la reorganización cortical desadaptativa en la corteza motora primaria, debido al desajuste entre la intención de movimiento, la propiocepción y la retroalimentación visual de la extremidad amputada. La hipótesis que sustenta el uso de esta terapia es la activación de las neuronas espejo mientras se observa el movimiento proporciona la percepción de movimiento en la extremidad amputada resolviendo las consecuencias que surge del desajuste mencionado.

La imaginación motora graduada (*graded motor imagery*) consta de 3 fases que aborda los cambios desadaptativos en la corteza sensorial, premotora y motora primaria utilizando el trabajo de lateralidad, imaginación motora explícita y terapia espejo. El entrenamiento con realidad virtual (VR) es un tratamiento que usa retroalimentación visuo-propioceptiva, permite el uso durante la realización de tareas funcionales y la realización de movimientos asimétricos que pueden ser más realistas. A pesar de todo, la cantidad y calidad de la evidencia disponible es baja y solo reportada en caso clínicos.

La terapia de conducta cognitiva, a pesar de la ausencia de estudios sobre la eficacia en la reducción del DMF muchos de los expertos la señalaron por el rol que desempeña las influencias cognitivas, afectivas y conductuales en el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico. Este abordaje podría mejorar la

severidad del dolor abordando un factor secundario desencadenante. El uso de prótesis funcionales, pese a la falta de evidencia científica, presenta beneficios al proporcionar retroalimentación propioceptiva durante el desarrollo de actividades funcionales como caminar o levantar algún objeto. Sugieren que la estimulación continua, el entrenamiento muscular y la retroalimentación visual podrían abordar los mecanismos causante del DMF. El entrenamiento en discriminación sensorial es una técnica con ausencia de evidencia, que emplea tejidos con diferentes texturas (suave a dura) como manera de proporcionar información sensorial a las áreas adyacentes a la parte distal del miembro residual. Por último, el tratamiento farmacológico con amitriptilina (ATC) el cual a pesar de su amplio uso en DMF demostró ineficacia en un estudio comparado con placebo activo (mesilato de benzotropina).⁽²⁶⁾

Con este estudio se propone plantear los diferentes abordajes presentes hasta la fecha. Pero se ha de tener en cuenta que presentan ciertas limitaciones. Se basan en la experiencia clínica de profesionales y se llega a un consenso que puede no ser los abordajes con mayor evidencia científica. A pesar de ello, ayuda a generar una idea general del panorama terapéutico. Alguno de los abordajes que se mencionan con posterioridad no son contemplados en el estudio.

2.2 TERAPIA ESPEJO o MIRROR THERAPY

Una de las ramas de abordaje más estudiada es la terapia espejo, un tipo de abordaje no invasivo, no farmacológico, y por tanto carente de efectos adversos, que no requiere de experiencia ni de equipamiento sofisticado y que se puede realizar tanto en centros sanitarios como en la casa del sujeto. Esta terapia, de manera general, se realiza al colocar un espejo delante miembro amputado del paciente, de manera que permita observar el reflejo de la extremidad o miembro intacto, y realizar una serie de ejercicios físicos sencillos mientras observa el reflejo del espejo. Ofreciendo el efecto óptico de que se trataba de la extremidad amputada.

Purushothaman y cols. (2023) realizaron un estudio para comprobar la eficacia de la terapia espejo en el DMF en aquellos pacientes amputados recientemente. El objetivo era comparar la incidencia de desarrollo del DMF 6 meses post operación en amputados por debajo de la rodilla entre dos grupos, uno

intervención y otro control. Se reclutaron en total 128 sujetos con cirugía para amputación programa. Una vez reclutados se dividieron en dos ramas, el Grupo M (n=64) donde los pacientes recibirán la terapia espejo durante el periodo post-operatorio, iniciado 24 horas tras la cirugía. Constaron de 2 sesiones diarias durante 7 días con una duración de 20 minutos. Los movimientos realizados durante la sesión fueron flexiones plantar y dorsal del tobillo, rotación de tobillo, flexión y extensión de rodilla, y elevación de la extremidad a la altura de la cadera. El Grupo C o control (n=64), no recibió terapia espejo en el periodo post-operatorio. El seguimiento se realizó mediante entrevistas telefónicas al mes, 3 meses y 6 meses post-cirugía. Los sujetos que desarrollaron dolor NRS > 3-4 se consideró DMF y comenzaron un tratamiento farmacológico adicional con gabapentina, diclofenaco o tramadol según la intensidad del dolor.

Para el estudio de la intensidad del DMF en los sujetos se empleó el cuestionario de *Numerical Rating Score* (NRS) donde se recopilaron los datos iniciales de cada uno de los pacientes, para posteriormente poder realizar la comparación con los datos recopilados al final del estudio. En el Grupo M se registró una media de NRS de 4,8 y en el Grupo C 5,00. Los resultados evidenciaron una incidencia de DMF significativamente más alta en el grupo C 6 meses post amputación. La incidencia del Grupo M fue de 7 (11,7%) frente a 17 (28,3%) en el Grupo C, con un $p = 0,022$. En relación con la intensidad del dolor, fue mayor en el tercer y sexto mes en el Grupo C (NRS media de 6) en comparación con el Grupo M (con un NRS media de 5). Como se comprueba en la **Figura 4**.

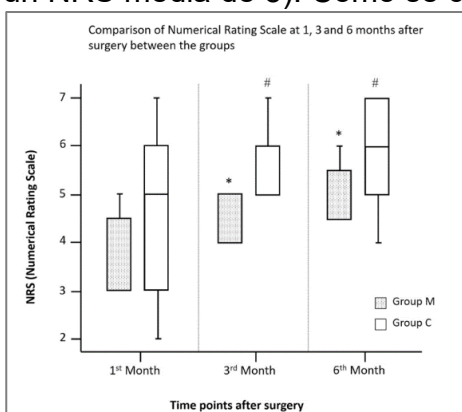


Figura 4. Comparación de una escala de calificación numérica (NRS) de pacientes que desarrollaron DMF 1, 3 y 6 meses después de la cirugía. (27)

El dolor severo pre-amputación fue asociado con un mayor riesgo de desarrollar DMF tras la amputación, debido a una elevada actividad de los nociceptores periféricos lo que provoca cambios permanentes en el asta dorsal de la médula espinal. Reduciendo los impulsos nerviosos aferentes se puede minimizar la

reorganización cortical y reducir la aparición del DMF. La terapia espejo está dirigida a centros superiores, como la corteza cerebral motora, médula espinal y SNP, demostrando que los resultados fueron mejores. Concluyendo los autores determinan que la terapia espejo se trata de un abordaje que requiere de más estudios y con tamaños muestrales mayores para poder demostrar la efectividad real en la reducción de la incidencia de DMF⁽²⁷⁾. Pero recalcan la importancia de un inicio profiláctico de los tratamientos frente al DMF. Y con estos hallazgos enfatizan en los cambios en las plasticidad neuronal que surgen postcirugía y la eficacia en las terapias que preservan la representación de la extremidad amputada.

Por parte de Folch y cols. (2021) se llevó a cabo un estudio donde se reportó el caso clínico particular de un paciente de 53 años con una reciente amputación, diagnosticado con DMF, y con un trastorno del desarrollo intelectual moderado, epilepsia y esquizofrenia. Concretamente este sujeto sufrió una amputación de la pierna izquierda y reporto posteriormente dolor severo. La intervención planteada fue el uso de terapia espejo. En este caso, se trata de un población diana que hasta la fecha no existe mucha literatura, sobre todo en temas de percepción del dolor. Durante el periodo de estudio, se emplea la escala basada en 11 descriptores verbales *Revised Iowa Pain Thermometer* (IPT-R) para evaluar la intensidad de dolor. El diseño del estudio sigue una estructura A-B-A-B, donde cada letra indica una de las 4 fases del estudio. Son: la evaluación del dolor inicial antes de la intervención, durante el tratamiento, en la retirada del tratamiento, y durante la reintroducción del tratamiento. La fase A consistió en la recogida de los datos iniciales del sujeto y, con el inicio de la fase B, se comenzó las sesiones de terapia espejo. Contaron con 60 sesiones de 10-12 minutos durante 5 días a la semana, donde antes y después de la se rellenaban las escalas IPT-R. Durante la sesión se instruyó al paciente a realizar una serie de ejercicios, con 10 repeticiones cada uno. La tercera fase (fase A) o de retirada se divide en dos periodos de 8 semanas cada uno. En la reintroducción de la terapia, se retoma el mismo patrón de tratamiento. En el espacio temporal comprendido entre la retirada (2ª fase A) y la reintroducción (2ª fase B) de la terapia el sujeto experimentó de nuevo dolor severo. De manera general, analizando los datos recopilados a lo largo del tiempo, mostraron un descenso

en la intensidad del DMF. Observando un cambio, descendente, de 3,92 puntos (48%) en la media de intensidad desde las fases iniciales a las finales del estudio. A excepción del periodo transcurrido 1,5 años tras la primera sesión de terapia espejo donde se observa un repunte. La evolución de los datos recopilados viene resumida en la **Figura 5**.

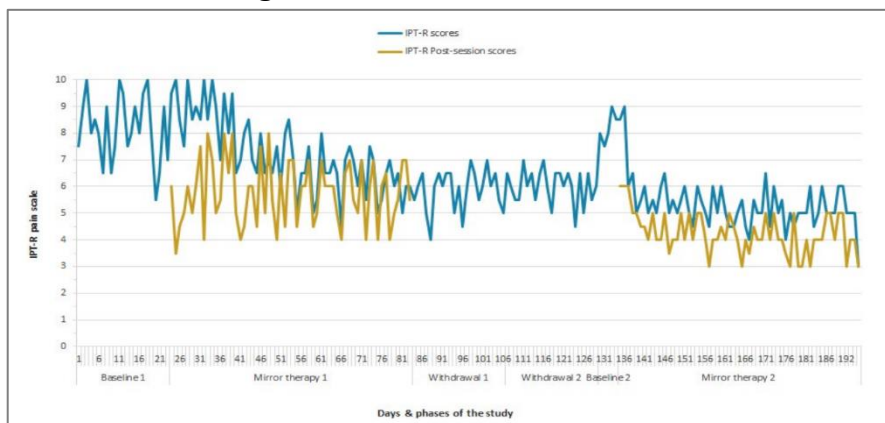


Figura 5. Informe de intensidad del dolor del paciente (IPT-R) a lo largo del estudio. La línea azul muestra las puntuaciones durante las diferentes fases del estudio (incluye valoraciones pre-terapia espejo) y la línea amarilla muestra las puntuaciones después de las sesiones en las fases de terapia espejo 1 y 2.⁽²⁸⁾

Los autores concluyen afirmando la efectividad de la terapia espejo en la reducción de la intensidad del dolor, pero recalcan la importancia de una intervención a largo plazo debido a que, como ocurre en este caso, el DMF tiende a regresar. Asocian los efectos a la reorganización cortical a nivel de la corteza somatosensorial primaria. Destacan la necesidad del estudio de los efectos en periodos prolongados, y la aplicación de diseños de estudio similares al empleado en este. Por último, recalcan que al tratarse de un sujeto con trastorno del desarrollo conductual moderado se presentan una serie de limitaciones que han de tenerse en cuenta, como es la dificultad de reportar el dolor, las limitaciones en la comunicación y habilidad cognitiva⁽²⁸⁾. A pesar de tratarse de un caso clínico único y de ser una población alejada de lo idílico, los resultados del estudio permiten observar y corroborar con otros estudios las potenciales implicaciones de la terapia espejo en la reducción del DMF en pacientes amputados y sus implicaciones a nivel de la reorganización cortical.

2.3 ESTIMULACIÓN DE LA CORTEZA MOTORA TRANSCRANEAL

Otro tipo de terapias estudiadas en el tratamiento del DMF son las enfocadas en la modulación de los circuitos sensoriomotores disfuncionales cuyo

objetivo neuronal potencial es la corteza motora primaria. Una de estas técnicas es la estimulación directa de la corteza motora mediante la estimulación cerebral no invasiva, es la estimulación transcraneal por corriente directa, ampliamente empleado en el dolor neuropático. Esta técnica promueve la activación de las vías talámicas que a su vez proporcionan entradas aferentes que contrarrestan los efectos de falta de aferencias sensoriales, mejorando de esta manera las vías tanto talámicas como otras vías inhibitorias relacionadas con el dolor.

Para conocer la eficacia de este tratamiento en un estudio realizado por Gunduz y cols. (2021) se comparó la efectividad de la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) junto con la terapia espejo. Debido a que ambas terapias comparten el potencial mecanismo neurofisiológico capaz de modular la corteza motora, importante en la modulación del dolor crónico. Se reclutaron a un total de 108 sujetos y se aleatorizaron en 4 grupos (1:1:1:1) de 27 cada uno. En el Grupo 1 se empleó la tDCS activa junto con la terapia espejo, en el Grupo 2 tDCS simulada y terapia espejo, en el Grupo 3 tDCS activa y terapia de espejo cubierta, y, por último, en el Grupo 4 tDCS simulada y terapia espejo cubierta. Los sujetos reclutados eran mayores de 18 años con historia de 3 meses de DMF y estables farmacológicamente (2 semanas previo al inicio). TDCS consistió en sesiones de 20 minutos durante 10 días, la técnica se basa en la aplicación de corrientes de baja intensidad en el cuero cabelludo con el objetivo de estimular áreas específicas del cerebro. El electrodo anódico, que provoca un aumento de la excitabilidad cortical, se colocó sobre la corteza motora primaria contralateral al lado de la amputación y el catódico, que provoca una inhibición de la excitabilidad cortical, sobre el área supraorbitaria contralateral. La terapia espejo consistió en 20 sesiones, 10 supervisadas y 10 en casa durante un periodo de 2 semanas durante 12-15 minutos.

La intensidad del dolor fue medida a las 4 semanas, y en las visitas de 1 y 2 meses. No se observó interacciones estadísticamente significativas entre tDCS y la terapia espejo, indicando que los efectos son independientes, por ello se analizó la efectividad de manera separada. Con este análisis si se observó un efecto positivo y estadísticamente significativo de tDCS en comparación con el grupo simulado. En cambio, no se observó diferencias significativas en la reducción de DMF comparando el grupo intervención con terapia espejo del control. Empleando la escala analógica visual (VAS) que permite medir la intensidad o frecuencia de varios síntomas, en este caso el dolor, se detectó un mayor descenso del dolor en el grupo tratado con tDCS activo que en el grupo con terapia espejo activa. Comparando las variaciones de VAS entre los grupos, tDCS (activo vs simulado) fue 0,31 frente a los grupos de terapia espejo (activo vs cubierto) que fue 0,22. A nivel general en todos los grupos se observó mejoría en la reducción del dolor a las 4 semanas representando una reducción de VAS de 2,64 puntos, partiendo de una media inicial de 6. Se resumen las diferencias en la **Figura 6**.

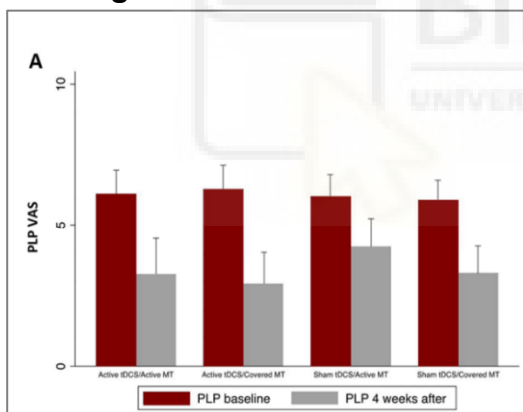


Figura 6. Valores intensidad DMF iniciales y post-tratamiento por grupo.⁽²⁹⁾

Concluyen señalando que tDCS fue la única intervención que fue capaz de inducir cambios significativos en el mapeo cortical a pesar de no estar involucrados con cambios en el DMF. Otro de los hallazgos fue que la presencia de alto DMF y baja sensación fantasma y la existencia de sensación de movimiento de la extremidad amputada fueron buenos indicadores para la respuesta del tratamiento. Lo que lleva a pensar que la corteza motora es un objetivo neuronal potencial para la modulación del DMF y requiere de un tratamiento individualizado según el fenotipo clínico de DMF. Además de los cambios significativos en el mapeo cortical asociados al uso de tDCS y junto con bibliografía ya publicada, hipotetizan de la presencia de dos circuitos

independientes causantes del DMF: uno involucrado con la reorganización cortical y otro con la intensidad del dolor percibida. Adicionalmente se visualizó la excitabilidad intracortical, observando que el aumento de la actividad de la corteza motora primaria promovió un aumento en la producción inhibitoria y por tanto un alivio del dolor. En definitiva, ayuda a ampliar información acerca de los efectos de la estimulación en la corteza motora en la reducción de dolor y la posible implicación de la vía en la etiología del DMF. Pero es indudable la necesidad de más estudios protocolizados y de mayor calibre.⁽²⁹⁾

En un estudio realizado en China entre los años 2018 y 2020, por y cols. Wang (2022), se reclutaron un total de 26 sujetos amputados para llevar a cabo un ensayo controlado aleatorizado para comparar la eficacia de tDCS y la terapia espejo sobre el DMF. Las variables se midieron a través de los cuestionarios del dolor: *Visual Analogue Scale (VAS)* y *Douleur Neuropathique 4 preguntas (DN-4)*. El grupo tDCS (n=12) recibió sesiones de 15 minutos, una vez al día, 5 veces a la semana durante un total de 2 semanas. El grupo terapia espejo (n=14) recibió sesiones con el mismo patrón de intervención. El análisis de los resultados se realizó al finalizar las 2 semanas y a los tres meses post intervención. Se observó diferencias significativas en los valores iniciales y post-2 semanas de VAS y DN-4, pero no frente a los tres meses. Esto evidencia el posible efecto beneficioso en la reducción del dolor de las dos terapias, pero recalca su carácter temporal. Además, no se evidenciaron diferencias entre los resultados de las dos ramas del estudio indicando la similitud en la eficacia de ambas intervenciones. Los autores del estudio correlacionan la mejora en los valores de VAS y DN-4 antes y después del tratamiento de tDCS con las implicaciones potenciales a nivel de la reorganización cortical y la excitabilidad de las estructuras cerebrales. El estudio presenta una serie de limitaciones como la falta de seguimiento prolongado, el no control de variables como el tratamiento farmacológico o uso de prótesis, la falta de grupo control y la poca representatividad de la muestra reclutada. Concluye indicando la falta de grupo control para verificar la eficacia de las dos ramas estudiadas, y recalca la necesidad de llevar a cabo ensayos controlados, aleatorizados, multicéntricos y de gran tamaño muestral para demostrar la eficacia y seguridad. Así como la individualización del tratamiento.⁽³⁰⁾

Se realizó otro estudio, por parte de Segal y cols. (2021) para comprobar los posibles efectos aditivos en la analgesia del DMF mediante el empleo de la tDCS y la terapia espejo de manera conjunta. Se reclutaron un total de 30 sujetos aleatorizados en 3 ramas de estudio. El primer grupo (n=10) recibió terapia espejo, el segundo grupo (n=10) terapia espejo y tDCS simulada, y el tercer grupo (n=10) terapia espejo y tDCS. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años, > 2 meses post-cirugía, un valor de *Numerical Pain Scale* (NPS) de 4 o más, y estables farmacológicamente. Para la medida de los resultados se empleó la escala NPS y *Short Form McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ), que evalúa el dolor e incluye aspectos sensoriales y emocionales del dolor. El estudio consistió en 10 sesiones de 20 minutos, una por día, de cada intervención en un periodo de 2 semanas. En la sesión de tDCS, simultánea a la terapia espejo, se empleó una corriente de 1,5 mA. Y en la tDCS simulada no se aplicaba corriente real al sujeto.

La recogida de la información se realizó; antes del inicio del tratamiento, tras las primeras cinco sesiones, tras 10 sesiones, y a la 1, 4 y 12 semana tras la finalización de las sesiones. La intensidad media del dolor al inicio fue de 7,5 sin diferencias entre los grupos. En el resultado de NPS, se observó una reducción en las tres ramas del estudio. Mostrando el efecto analgésico de la combinación de ambas intervenciones, medido al final de las sesiones (semana 2) hasta la semana 14. Se resume los resultados en la **Figura 7**.

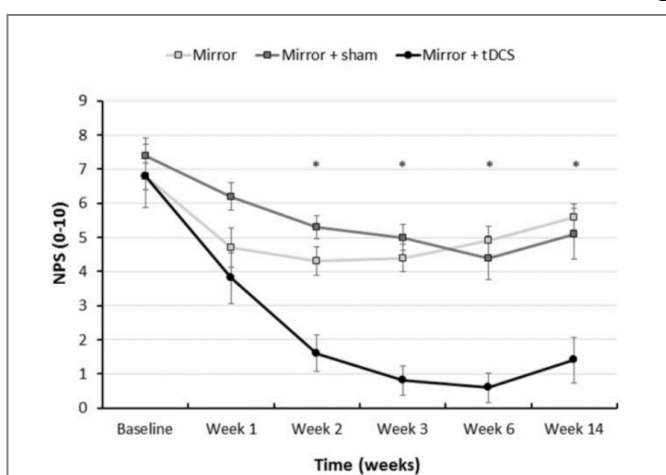


Figura 7. Intensidad del DMF medida con NPS frente a las semanas transcurridas en el estudio. * $p < 0,05$ representa las diferencias significativas entre el grupo con ambas intervenciones y los otros dos.⁽³¹⁾

Los autores recalcaron la reducción en los datos de intensidad del dolor posteriores al tratamiento, sobre todo a las 4 semanas. En este caso, durante el reclutamiento se incluyeron sujetos con amputación menor a 8 semanas por

tanto estamos ante dolor de carácter agudo. Razonan que el motivo de la alta efectividad de la intervención se debe a que en estos sujetos agudos el mecanismo de anormal neuroplasticidad no se haya solucionado y, por tanto, sea más fácil contrarrestarlo. Recalcan la necesidad de más estudios en pacientes con DMF crónico. En cuanto a las limitaciones, el estudio carece de una rama donde únicamente se emplee tDCS, no es doble ciego, son pocas las sesiones realizadas y la heterogeneidad de la población usada. En definitiva, reafirman el efecto en la reducción de DMF tras la combinación de la tDCS con la terapia espejo en pacientes agudos post amputación por las posibles implicaciones de ambos en la reorganización en la corteza somatosensorial primaria.⁽³¹⁾

2.4 ESTIMULACIÓN TRANSCUTÁNEA A NIVEL DEL MUÑÓN

A diferencia de los estudios presentados con anterioridad focalizados en los posibles cambios a nivel del SNC, existen también potenciales implicaciones a nivel del SNP. Según algunos estudios la aparición del dolor es principalmente un fenómeno que se inicia por la presencia de estímulos exagerados generados ectópicamente en el ganglio de la raíz dorsal del nervio periférico seccionado en el muñón. En un estudio de un caso clínico realizado por Limakatso (2023) se planteó una intervención mediante el uso de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) para la reducción del DMF. Esta intervención no farmacológica, TENS, es un tratamiento que consta de un dispositivo a través de electrodos colocados en la raíz nerviosa o a lo largo de la distribución del nervio que inerva el área dolorosa. Los posibles mecanismo de reducción del dolor son a nivel periférico, y se cree de su mayor beneficio en aquellos amputados agudos, debido a que tienen como diana los cambios maladaptativos en el SNP. Centrándose en el estudio, se trata de un sujeto que sufre una amputación de la pierna izquierda y que tras la cirugía reporta dolor severo, un 7 en la escala NPS. Las sesiones consistieron en 15 minutos de TENS a alta frecuencias (100 Hz) seguidas de otros 15 minutos a baja frecuencias (10 Hz), una vez al día durante 3 días consecutivos. Los electrodos se colocaron en la cara posterolateral del muñón a lo largo de la distribución del nervio ciático. Las corrientes de alta frecuencia (100Hz) proporcionan alivio debido a la activación de los mecanismos de control de la entrada a través de las fibras A-beta, de conducción rápida y

fuertemente mielinizadas, que compiten con la transmisión la señal nociceptiva desde las fibras C de conducción lenta. Y las de baja frecuencia (10 Hz) activan los receptores opioides de la periferia y el asta dorsal de la médula espinal. Tras las sesiones el sujeto reportó alivio completo del dolor. Los resultados del caso clínico indican de la posible efectividad de TENS en la reducción del DMF agudo. Sugiriendo que los mecanismo corticales tienen un papel limitado en este tipo de dolor. Las teorías del SNP sugieren que un aumento en la transmisión ectópica del nervio lesionado es el detonante del DMF agudo y potencialmente el precursor de los cambios centrales secundarios relacionados con el DMF crónico. A modo de discusión recalcan la importancia de diferenciar entre el DMF crónico y el agudo a la hora de planificar el abordaje terapéutico. Debido a que los sujetos con dolor crónico pueden beneficiarse de tratamientos con diana central, pero, en cambio los que sufren un dolor agudo no obtienen beneficios significativos de estos. Concluyen recalando necesidad de estudios para comprobar la eficacia de TENS en casos agudos.⁽³²⁾

2.5 TERAPIAS RETROALIMENTACIÓN VISUAL INNOVADORAS

En la era en la que nos encontramos se ha producido un aumento exponencial del desarrollo de nuevas tecnologías, y sobre todo en la aplicación a diferentes campos de la salud. Dentro de estas tecnologías se encuentra la realidad virtual o VR (*virtual reality*), que se define como la creación de escenas u objetos simulados de apariencia real generado mediante tecnología informática que crea una sensación de inmersión. Desde el auge de esta tecnología se planteó el uso en el tratamiento del DMF por su similitud con la terapia espejo. La cual trata de abordar principalmente la desconcordancia entre los comandos motores, que continúan generándose después de la amputación, y la retroalimentación propioceptiva y visual del miembro amputado como detonantes de la aparición del DMF. En el estudio realizado por Ambron y cols. (2021), se plantea el uso de VR en la reducción del DMF mediante diversos juegos que permiten el control directo del movimiento y sensación fantasma, sin la necesidad de que los movimientos de ambas piernas sean reflejados. El diseño del estudio consta de 2 fases: la primera fase o tratamiento distractor; y la segunda fase o tratamiento fantasma. Se reclutan un total de 7 participantes, incluyendo amputaciones por debajo de la rodilla al menos 4 meses previos al inicio del

estudio, con un media de dolor de 4, y estables farmacológicamente. Las sesiones del tratamiento distractor consistían en explorar el entorno VR acompañado de música como forma de distracción. Pero no se realizaba ningún movimiento con las extremidades inferiores. Tenía una duración de 55 minutos. Las sesiones de tratamiento fantasma consistían en un serie de juegos de VR que usaban el movimiento del muñón y extremidad intacta para el control de los miembros virtuales. Las sesiones tenían una duración de 55 minutos.

Analizando los resultados, los autores concluyeron que ambas fases del estudio suponían mejoras similares en la reducción del dolor. Pero el mecanismo por el cual inducen este descenso es diferente, en la fase 1 se debe a la desviación de la atención, y en la fase 2 al provisionamiento de retroalimentación visual. Destacan como limitaciones el no contemplar un periodo de lavado entre las dos fases, por tanto, se desconoce si los efectos beneficiosos se deben a la combinación de ambos tratamientos. Para finalizar recalca la necesidad de más estudios con un mayor tamaño muestral por los resultados prometedores obtenidos⁽³³⁾. A pesar de las limitaciones demuestra, al igual que la terapia espejo, la implicación de cambios en la plasticidad neuronal (reorganización cortical) y de la retroalimentación visual para la preservación de la extremidad amputada.

Existen varios ensayos clínicos en proceso de reclutamiento que plantean un abordaje terapéutico mediante el uso de VR. Tras un búsqueda en ClinicalTrials, destaca la existencia de un ensayo clínico en proceso de reclutamiento (NCT05296265) que plantea el uso de un tratamiento distractor VR y otro de tratamiento con VR con el objetivo de conocer la efectividad en la reducción del DMF. Los datos a medir serán los cambios en la intensidad del dolor (antes y después de la intervención) y en la calidad del dolor.⁽³⁴⁾

Otro ensayo clínico en fase de reclutamiento (NCT05915065) plantea el desarrollo de un sistema de rehabilitación virtual para tratar de manera efectiva el DMF. También existe otro (NCT06077227) que plantea conocer la eficacia de la terapia con VR abordando las limitaciones de otros estudios sobre la experiencia del DMF, incluidos los síntomas somatosensoriales y los relacionados con la cinestesia. Constará de un grupo intervención, que recibirá

sesiones de VR, y el grupo control, que recibirá cuidados estándares sin VR. Recopilando los datos mediante la cumplimentación del cuestionario SF-MPQ en las 4 semanas. (34)

2.6 ABORDAJES FARMACOLÓGICOS

Pese a la evidencia inefectividad de los abordaje farmacológicos en el tratamiento del DMF, existen algunos ensayos enfocados al uso de nuevas terapias farmacológicas para la reducción del dolor percibido en pacientes con DMF.

Una de ella es la técnica del bloqueo continuo de nervios periféricos que se focaliza en la potencial etiología a nivel periférico del DMF. Según un estudio realizado por Ilfeld y cols. (2021), un grupo de investigación planteó el empleo de la técnica de bloqueo de nervios periférico durante un periodo continuo de 6 días y el seguimiento posterior de los efectos (aumento, disminución o mantenimiento) en el dolor en sujetos con DMF. Se reclutaron 144 sujetos, los cuales se aleatorizaron una vez confirmada la correcta inserción del catéter perineural. Se dividieron en dos ramas, el grupo placebo (n=73) que recibió infusiones de salino y el grupo intervención (n = 71) que recibió ropivacaína 0,5%, un anestésico de acción prolongada de efecto local. El seguimiento se realizó anterior a la administración y en los días 1, 7, 14, 21 y 28 posteriores a la inserción del catéter, y se midieron los cambios mediante la escala NRS. Los datos iniciales en las dos ramas fueron de media de 5, y ambos mostraron una reducción a 0 en el día 1 posiblemente asociada al bolo intravenoso (IV) de lidocaína administrada durante el procedimiento de inserción del catéter. En el día 28 se recopilaron un NRS de media en el grupo placebo de 5 y en el grupo intervención de 3. Las diferencias tras la retirada del catéter no fueron significativas, únicamente alcanzaron a serlo en los días 1 y 28, tal y como se

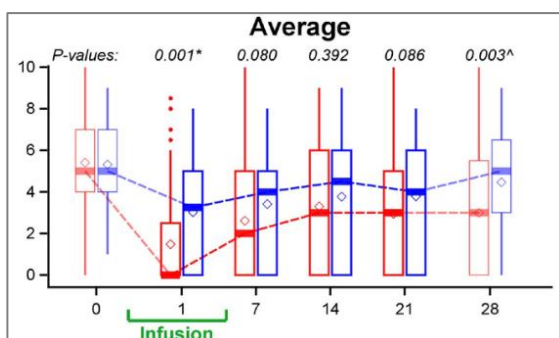


Figura 8. Efecto de bloqueo de nervio periférico continuo durante 6 días. Indicado usando la escala de severidad del dolor NRS en el eje vertical frente a los días de seguimiento en el eje horizontal. Rojo: grupo ropivacaína 0,5%; Azul: Grupo placebo (salino) (35)

muestran en la **Figura 8**. Concluyendo que la rama placebo pudo ser susceptible de un efecto placebo o por el bolo IV inicial de lidocaína. El estudio determina que mientras los efectos de la intervención muestran un descenso a la larga del dolor, se requiere de más estudios para la determinación de la duración de la infusión continua. Además de investigar los efectos de la intervención en un periodo largo de tiempo. Los resultados obtenidos no permiten a los autores llegar a conclusiones acerca de la implicación de un mecanismo etiológico periférico. ⁽³⁵⁾

En ClinicalTrials existe un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo (NCT05224336) en proceso de reclutamiento empleando psilocibina en sujetos con DMF crónico frente a placebo niacina. El objetivo es conocer sus efectos en el dolor y otros estados de ánimo, actitudes o comportamientos. El grupo intervención recibirá psilocibina a dosis de 25 mg entre 1 día y 2 semanas. El grupo placebo recibirá 100mg de niacina con el mismo patrón. Los resultados a medir en el estudio son los cambios en la intensidad del dolor mediante VAS, los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y *Brief Pain Inventory* (BPI).⁽³⁴⁾

El resumen de los artículos referenciados acerca del abordaje del DMF se comenta a continuación (véase **anexo 2**).

DISCUSIÓN

El dolor del miembro fantasma (DMF) es un síndrome del dolor altamente prevalente en la población mundial, que experimentan hasta el 85% de las personas amputadas. A pesar de su amplia distribución carece de estudios concluyentes acerca de su etiología y su tratamiento. Existen pocos estudios concluyentes acerca del mecanismo productor del dolor tras la amputación, solo hipótesis involucrando tanto mecanismos del SNC como del SNP. La reorganización cortical relacionado con la neuroplasticidad del cerebro se define como el proceso que implica cambios estructurales y funcionales adaptativos en el cerebro, mostrando la capacidad del SNC para cambiar su actividad en respuesta a estímulos mediante reorganización de su estructura, funciones o conexiones después de una lesión. En este caso los cambios se desarrollan en la corteza motora en el hemisferio contralateral a la amputación. Es la teoría con más evidencia científica, pero a pesar de ello no demuestra de manera fehaciente el mecanismo productor de este dolor. Los estudios se basan principalmente en evidencia visual, mediante la fMRI, de los cambios en las áreas motoras y sensoriales debidas principalmente al crecimiento de los axones que pierden sus salidas nerviosas. Las teorías que implican un mecanismo periférico, en la zona del muñón, son menos estudiadas. Son considerados como una parte adicional involucrada pero no como causa principal. Estas mantienen que la pérdida de salidas aferentes promueve un proceso de crecimiento por parte de los axones para cubrir esas áreas ausentes tras la cirugía. Además del aumento de receptores nociceptivos presentes en la superficie transmitiendo potenciales de acción y la desorganización del crecimiento, pudiendo generar neuromas. Teniendo en cuenta la cantidad de literatura disponible y los estudios con escasa validez ninguna llega a explicar la fisiopatología. La reorganización cortical es la más estudiada, como se comenta en los ensayos anteriores, y que da una idea de la causa promotora de la aparición del DMF, pero ninguno la confirma debido a discrepancias en los resultados de diferentes estudios. Pese a ello, todos coinciden en que son incapaces de encontrar la correlación que determina la intensidad del dolor percibido por el sujeto amputado, sugiriendo de la implicación de otro mecanismo o vía, como la afectiva-emocional.

Los tratamientos de primera línea empleados para el DMF son principalmente los farmacológicos, a pesar de la escasa evidencia de eficacia en la reducción del dolor. En la revisión de Alviar y cols. (2016) estudiaron numerosos ensayos clínicos realizados con los fármacos empleados en primera línea. Aproximadamente todos ellos mostraron diferencias no significativas con los grupos control y escasos efectos en la reducción del dolor. El enfoque del tratamiento farmacológico es la de paliar los síntomas del dolor, pero no buscar o resolver la causa que los genera⁽¹⁸⁾. De ahí la escasa producción científica en los últimos años, no es un campo prometedor para el abordaje del DMF.

Otra vertiente ampliamente mencionada, es la del empleo de terapias visuales como la terapia espejo o la realidad virtual. Actualmente es de los abordajes más estudiados con el fin de poder revertir esa plasticidad desadaptativa que se desarrolla tras la amputación. Se basa en la retroalimentación visual, aliviando el desajuste generado entre las señales sensoriales y los comandos motores. Como manera de preservar intacta la representación de la extremidad amputada en la corteza somatosensorial. En los estudios mencionados, casi en su totalidad, presentan resultados prometedores en la reducción del dolor en los grupos intervención. Demostrado una vertiente terapéutica posible. Contraria a estos resultados es el hecho de que no se puede engañar a la corteza somatosensorial para que se reorganice con información visual, porque no es un modulador potente⁽³⁶⁾. Esto se puede apoyar con la falta de evidencia de los ensayos clínicos, observado con tamaños muestrales reducidos y en su mayoría casos individuales, con protocolos de intervención no estandarizados, escalas de medición basadas en variables subjetivas (dolor) y la falta de diferenciación entre sujetos agudos y crónicos. Además, como se observa en los ensayos planteados, de que los márgenes de diferencia entre los resultados son mínimos, no representando una variación suficientemente significativa tras la intervención. Todo ello demuestra la carencia de pruebas sólidas que proporcionen alivio consistente y duradero del DMF, más allá del grupo placebo.

Con las terapias de estimulación transcraneal ocurre algo parecido, demuestran en los ensayos clínicos posibles beneficios o efectos positivos en la reducción del dolor, pero posteriormente existen una serie de limitaciones y sesgos que revaloran los resultados finales. En este caso, muestran cierta ventaja frente a la

terapia espejo, y es que al estimular directamente mediante frecuencias las áreas de la corteza implicadas si pudiesen ser moduladores suficientes. Pese a ello los ensayos realizados presentan tamaños muestrales pequeños, con falta de grupos control, y falta de protocolos estandarizados que unifiquen la intervención debido a las diferencias observadas en las frecuencias aplicadas en los estudios. Además de las poblaciones utilizadas, puesto que en muchos ensayos se excluyen, a modo de ejemplo, a sujetos con historia de afectaciones cardiacas por los efectos negativos que pueda suponer la estimulación eléctrica. Pero no hay que olvidar que existe un gran volumen de amputados por causas cardiovasculares, eliminar de la ecuación a estos sujetos limita la aplicabilidad de la terapia en la población general. Todo ello promueve una heterogeneidad y un descenso en la validez (interna y externa) de los ensayos, siendo limitada la evidencia encontrada en ellos.

Algo a destacar en todos los ensayos referenciados es la población reclutada. En su mayoría son poblaciones heterogéneas que presentan un terapia farmacológica establecida, pudiendo generar interferencias en los resultados. Además de que no se valora en muchos de los casos las causas que condujeron a esa cirugía, y según algunos estudios se evidencia el dolor severo preamputación como factor de riesgo para desarrollar el DMF. Otro de los criterios es el tiempo desde la amputación, en algunos estudios se menciona la importancia en la diferenciación entre los sujetos agudos y los crónicos. Principalmente porque los mecanismos fisiopatológicos no están igualmente asimilados, y por ello los abordajes deberían ser distintos centrándose más en mecanismos periféricos o centrales, respectivamente. La no consideración en un ensayo de esta variable supone que los resultados se han de interpretar con precaución. Algunos de los ensayos que lo consideran recopilan datos más prometedores en la reducción, mostrando también la importancia de la aplicación de las terapias de manera temprana, incluso profilácticas.

En resumen, el abordaje actual del DMF todavía está sujeto a terapias con eficacia subóptimas (ya sean farmacológicas, terapia espejo, estimulación transcraneal o transcutánea) que requieren de la realización de ensayos clínicos de alta validez interna y externa, con tamaños muestrales grandes, controlados con placebo, con protocolos estandarizados y escalas de medición de variables

objetivas. A pesar de la limitada evidencia muestran eficacia, pero es importante que continúe la investigación. El vacío fundamental a completar es conocer el mecanismo de desarrollo de tanto la aparición del dolor como de la intensidad del mismo. Sabiendo esto, las terapias del futuro podrán ir más enfocadas y ser más efectivas, mejorando la calidad de vida del sujeto.



CONCLUSIÓN

De acuerdo con los objetivos del presente trabajo y el análisis de la literatura seleccionada se pueden llegar a las siguientes conclusiones:

- La implicación de cambios estructurales y funciones adaptativos del sistema nervioso central en el hemisferio contralateral a la amputación.
- El aumento de la actividad en las áreas de la corteza motora primaria y sensorial primaria por la pérdida de la extremidad y por la intención de mantener su representación.
- La diferenciación de los sujetos amputados anterior (agudos) o posterior (crónicos) a los 3 meses.
- Efectividad de la terapia espejo y realidad virtual como moduladores de la neuroplasticidad adaptativa al ayudar en el desajuste de señales sensoriales y motoras producida en la zona cerebral de la amputación.
- Uso de la estimulación transcraneal continua como abordaje prometedor por su modulación directa, a nivel de la plasticidad celular, a través de frecuencias en la corteza primaria afectada.
- Ausencia de eficacia de terapias farmacológicas en la reducción total del dolor del miembro fantasma.
- Futuras investigaciones de mayor tamaño, con validez interna y externa, y con unificación de protocolos de intervención son necesarias para confirmar la efectividad de las terapias espejo y estimulación transcraneal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) International association for the study of pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). International Association for the Study of Pain; 2022 [citado el 14 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/>
- 2) Clasificación del dolor [Internet]. Dolor.com. [citado el 14 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.dolor.com/es-es/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/clasificacion-dolor>
- 3) RESED - Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet]. Resed.es. [citado el 21 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.resed.es/numero-actual-esp>
- 4) del Arco J. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2015 [citado el 21 de abril de 2024];29(1):36–43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-dolor-tema-X0213932415727485>
- 5) Vidal Fuentes J. Dolor neuropático: un reto constante. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2021; Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v28n3/1134-8046-dolor-28-03-00111.pdf>
- 6) Gerardo C-I Prof. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2014;25(2):189–99. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70030-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70030-6)
- 7) WHOFIC foundation [Internet]. Who.int. [citado el 12 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse/2024-01/foundation/en>
- 8) Cui C-X, Liu H-Y, Yue N, Du Y-R, Che L-M, Yu J-S. Research progress on the mechanism of chronic neuropathic pain. IBRO Neurosci Rep [Internet]. 2023;14:80–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.12.007>
- 9) von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. Neuron [Internet]. 2012 [citado el 14 de abril de 2024];73(4):638–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.008>

- 10) Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015;90(4):532–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018>
- 11) Jackson MA, Simpson KH. Pain after amputation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* [Internet]. 2004;4(1):20–3. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjaed/article-abstract/4/1/20/356911>
- 12) Boomgaardt J, Dastan K, Chan T, Shilling A, Abd-Elseyed A, Kohan L. An algorithm approach to phantom limb pain. *J Pain Res* [Internet]. 2022 [citado el 21 de abril de 2024];15:3349–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s355278>
- 13) Nikolajsen L, Christensen KF. Phantom Limb Pain. En: *Nerves and Nerve Injuries*. Elsevier; 2015. p. 23–34.
- 14) Criollo-Muñoz FH, Hernández-Santos JR. Dolor de miembro fantasma [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado el 21 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2016/rmq163d.pdf>
- 15) Malavera Angarita MA, Carrillo Villa S, Gomezese Ribero OF, García RG, Silva Sieger FA. Fisiopatología y tratamiento del dolor de miembro fantasma. *Colomb J Anesthesiol* [Internet]. 2014 [citado el 21 de abril de 2024];42(1):40–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-anestesiologia-341-articulo-fisiopatologia-tratamiento-del-dolor-miembro-S0120334713001044>
- 16) Ramírez D, Rueda A. Analysis of Quality of Life and Pain in Amputee Patients Jiménez. Díaz C, *Revista De Psicología De La JL*, editores. 2017;5.
- 17) Hanyu-Deutmeyer AA, Cascella M, Varacallo M. Phantom Limb Pain. StatPearls Publishing; 2023.
- 18) Alviar MJM, Hale T, Lim-Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Libr* [Internet]. 2016;2020(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006380.pub3>
- 19) Modest JM, Raducha JE, Testa EJ, Ebersson CP. Management of post-amputation pain. *R I Med J* (2013). 2020;103(4):19–22.
- 20) Culp CJ, Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician* [Internet]. 2022 [citado el 7 de mayo de

- 2024];25(7):E941–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288580/>
- 21) Duarte D, Bauer CCC, Pinto CB, Saleh Velez FG, Estudillo-Guerra MA, Pacheco-Barrios K, et al. Cortical plasticity in phantom limb pain: A fMRI study on the neural correlates of behavioral clinical manifestations. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2020;304(111151):111151. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2020.111151>
- 22) Pacheco-Barrios K, Pinto CB, Saleh Velez FG, Duarte D, Gunduz ME, Simis M, et al. Structural and functional motor cortex asymmetry in unilateral lower limb amputation with phantom limb pain. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020;131(10):2375–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2020.06.024>
- 23) Bao B, Duan L, Wei H, Luo P, Zhu H, Gao T, et al. Changes in temporal and spatial patterns of intrinsic brain activity and functional connectivity in upper-limb amputees: An fMRI study. *Neural Plast* [Internet]. 2021;2021:1–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/8831379>
- 24) Andoh J, Milde C, Diers M, Bekrater-Bodmann R, Trojan J, Fuchs X, et al. Assessment of cortical reorganization and preserved function in phantom limb pain: a methodological perspective. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-68206-9>
- 25) Therrien AS, Howard C, Buxbaum LJ. Aberrant activity in an intact residual muscle is associated with phantom limb pain in above-knee amputees. *J Neurophysiol* [Internet]. 2021;125(6):2135–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00482.2020>
- 26) Limakatso K, Parker R. Treatment recommendations for phantom limb pain in people with amputations: An expert consensus Delphi study. *PM R* [Internet]. 2021;13(11):1216–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pmrj.12556>
- 27) Purushothaman S, Kundra P, Senthilnathan M, Sistla SC, Kumar S. Assessment of efficiency of mirror therapy in preventing phantom limb pain in patients undergoing below-knee amputation surgery—a randomized clinical trial. *J Anesth* [Internet]. 2023;37(3):387–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-023-03173-9>

- 28) Folch A, Gallo D, Miró J, Salvador-Carulla L, Martínez-Leal R. Mirror therapy for phantom limb pain in moderate intellectual disability. A case report. *Eur J Pain* [Internet]. 2022;26(1):246–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1859>
- 29) Gunduz ME, Pacheco-Barrios K, Bonin Pinto C, Duarte D, Vélez FGS, Gianlorenco ACL, et al. Effects of combined and alone transcranial motor cortex stimulation and mirror therapy in phantom limb pain: A randomized factorial trial. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2021;35(8):704–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/15459683211017509>
- 30) Wang F-Y, Wang P, Wang Y, Kang Y-C, Zhu S-J, Wang H-Q, et al. Randomized controlled trial of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and mirror therapy on phantom limb pain in amputees. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Internet]. 2022;53(3):474–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12182/20220560209>
- 31) Segal N, Pud D, Amir H, Ratmansky M, Kuperman P, Honigman L, et al. Additive analgesic effect of transcranial direct current stimulation together with mirror therapy for the treatment of phantom pain. *Pain Med* [Internet]. 2021;22(2):255–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnaa388>
- 32) Limakatso K. Managing acute phantom limb pain with transcutaneous electrical nerve stimulation: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2023;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-023-03915-z>
- 33) Ambron E, Buxbaum LJ, Miller A, Stoll H, Kuchenbecker KJ, Coslett HB. Virtual reality treatment displaying the missing leg improves Phantom limb pain: A small clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2021;35(12):1100–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/15459683211054164>
- 34) Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=phantom%20limb%20pain&intr=treatment&aggFilters=status:rec%20ter&page=1>
- 35) Iffeld BM, Khatibi B, Maheshwari K, Madison SJ, Ali Sakr Esa W, Mariano ER, et al. Immediate effects of a continuous peripheral nerve block on postamputation phantom and residual limb pain: Secondary outcomes

from a multicenter randomized controlled clinical trial. *Anesth Analg*
[Internet]. 2021;133(4):1019–27. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000005673>

36)Makin TR. Phantom limb pain: thinking outside the (mirror) box. *Brain*
[Internet]. 2021;144(7):1929–32. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab139>



ANEXOS

Anexo 1. Tabla resumen de los resultados de los artículos acerca de la fisiopatología del dolor del miembro fantasma.

Autores y año	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Intervención	Evaluación	Resultados
Duarte y cols. 2020	Estudio transversal de ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego.	n = 18 con amputación traumática inferior unilateral	Realizar tareas en escáner fMRI: - Movilidad de la pierna con los ojos cerrados - Movilidad de la pierna observada a través de un espejo - Condición en reposo	Tecnología de neuroimagen basada en BOLD, con fMRI.	Activación de áreas sensoriomotoras y visuales durante la realización de los ejercicios, cambio en la representación cortical en M1, y los cambios en la activación y representación se correlacionan con manifestaciones clínicas del sujeto con DMF.
Pacheco-Barrios y cols. 2020	Estudio transversal de un ensayo clínico aleatorizado y controlado.	n=62 con amputación traumática inferior unilateral	-	Evaluar la asimetría en la corteza motora con 2 técnicas: - TMS - MRI	Cambio en el hemisferio afectado del volumen de materia gris en área motora y en la representación generalizada y desorganizada.
Bao y cols. 2021	Estudio analítico, controlado, no aleatorizado y comparativo.	n=8 grupo control, sujetos sanos n=16 con amputación traumática en la extremidad superior	Medida de rs-fMRI, junto con ALFF y DC	fMRI a los 3, 6 y 12 meses de la amputación.	Cambios temporales y espaciales, a nivel local y de la actividad cortical y la conectividad funcional entre regiones cerebrales sensoriomotoras y cognitivas. Implica posible disfunción en áreas de integración sensoriomotora y planificación motora.
Andoh y cols. 2020	Estudio perspectiva metodológica y comparativo.	n=20 con amputación superior unilateral - Divididos en n=10 con DMF; y n=10 sin DMF n=20 grupo control con sujetos no amputados	Desarrollo de actividades en realidad virtual dentro del escáner de la resonancia magnética funcional.	Evalúan mediante fMRI el %BSC en las áreas de S1, M1 y S1M1. Además de medir la distancia cortical.	Los mapas corticales y sensoriales en sujetos amputados son diferentes a los sanos, debido a la reorganización cortical. Además de la implicación de las áreas M1 y S1 en la

					aparición de DMF.
Therrien y cols. 2021	Estudio analítico, controlado, no aleatorizado	n=10 con amputación por encima de la rodilla con DMF. Y vientres del músculo VL intactos bilateralmente. n=9 sujetos control sanos sin amputación.	Realizar movimientos circulares, flexión/extensión y abducción/aducción, de manera simultánea con ambos pies. En posición supina y con los ojos cerrados durante 20 segundos un total de 3 veces cada ejercicio.	Sensores de EMG en músculo VL en posición bipolar, paralelos a la dirección de las fibras del músculo.	Mayores amplitudes de EMG en la pierna amputada y DMF, relación positiva entre músculo aberrante y DMF. Posible reorientación aferente tras amputación e incongruencia en retroalimentación visual sea la causante del dolor.

Anexo 2. Tabla resumen de los resultados de los artículos del tratamiento del dolor del miembro fantasma

Autores y año	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Intervención	Evaluación	Resultados
Limakatso y cols. 2021	Estudio Delphi	n=27, expertos profesionales en el abordaje del DMF	3 rondas de cuestionarios online anónimos	Escala de 5 puntos según el grado de aceptación	Tratamientos consenso efectivos: terapia espejo, imaginaria motora graduada, realidad virtual, terapia cognitiva conductual, uso de prótesis, discriminación sensorial y uso de amitriptilina
Purushothaman y cols. 2023	Estudio aleatorizado controlado	n=128 con amputación por debajo de la rodilla programada	2 ramas de 64 sujetos. Grupo M reciben terapia espejo Grupo C no reciben terapia espejo	Entrevista telefónica y cuestionario NRS al mes, 3 y 6 meses	Descenso incidencia e intensidad del DMF en grupo M comparado con el grupo C.
Folch y cols. 2021	Caso clínico. Diseño A-B-A-B de duración de 2 años.	n=1 con amputación extremidad inferior y trastorno del desarrollo intelectual moderado	Sesión de terapia espejo con periodo de descanso y posterior reintroducción de terapia espejo.	Escala de intensidad del dolor IPT-R.	Descenso de la intensidad del dolor y mantenimiento en el tiempo.
Gunduz y cols. 2021	Ensayo clínico factorial 2x2, aleatorizado (1:1:1:1), ciego y controlado con grupo simulado.	n=112 con amputación traumática en extremidad inferior.	4 grupos: - tDCS activa y terapia espejo - tDCS simulada y terapia espejo - tDCS activa y terapia espejo cubierta	Cuestionario VAS medido al mes y 2 meses tras intervención.	Efecto en la reducción del DMF con tDCS o terapia espejo son independientes. Mayor reducción de dolor con tDCS. Diferencia no

			- tDCS simulada y terapia espejo cubierta		significativa en reducción grupos terapia espejo.
Wang y cols. 2022	Ensayo clínico controlado, aleatorizado (1:1) con evaluadores cegados. Sujetos y terapeutas no cegados.	n=26 con amputación uni o bilateral de las extremidades inferiores o superiores.	- Grupo tDCS: sesiones de estimulación de 15 minutos. - Grupo terapia espejo: sesiones de 15 minutos. →Ambos por 2 semanas.	Cuestionarios del dolor: VAS y DN-4. Antes de la intervención, inmediatamente después y a los 3 meses.	Reducción del dolor significativa en grupos tDCS, y no significativa en grupo terapia espejo.
Segal y cols. 2021	Ensayo clínico aleatorizado (1:1:1), controlado.	n=30 (29 completan el estudio) con amputación unilateral en miembro inferior.	10 sesiones durante 2 semanas - Grupo terapia espejo - Grupo tDCS simulada y terapia espejo - Grupo tDCS activa y terapia espejo	Cuestionario NPS, SF-MPQ y BPI. Antes de la intervención, a la semana y 2 semanas del inicio del estudio, y a la semana, 4 y 12 semanas tras la finalización del tratamiento.	Efecto mayor en la reducción del DMF con la combinación de tDCS y terapia espejo. Mantenido hasta 12 semanas post tratamiento.
Limakatso 2023	Caso clínico	n=1 con amputación extremidad izquierda inferior.	Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) a alta y baja frecuencia durante 15 minutos, respectivamente 1 vez al día durante 3 días.	Cuestionarios DN-4 y BPI.	Efectividad reduciendo DMF en sujetos agudos, alivio de manera casi completa.
Ambron y cols. 2021	Ensayo clínico de dos fases consecutivas	n=7 con amputación debajo del rodilla.	2 fases durante 9 semanas - Tratamiento distractor: VR sin movimiento - Tratamiento fantasma: juegos VR con simulación de movilidad de miembro amputado.	Cuestionario VAS y BPI.	Reducción del DMF en ambas intervenciones, mayor en tratamiento fantasma. Mediada por mecanismo diferentes la reducción en el dolor.
Ilfeld y cols. 2021	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con grupo placebo y doble ciego.	n=144 con amputación en miembros inferiores o superiores.	Bloqueo de nervio periférico a través de infusión por catéter perineural. - Grupo activo: infusión de Ropivacaína - Grupo placebo: infusión de salino	Cuestionario NRS y BPI a las 4 semanas del comienzo de la intervención. Posterior medida a 1, 6 y 12 meses.	Reducción del DMF en ambos grupos, sin diferencias significativas. Mayor reducción en grupo intervención y potencial efecto placebo en grupo control.