

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE  
GABAPENTINA EN EL DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA  
POSTAMPUTACIÓN

MÓNICA JORDÁ LLONA

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 05 de Novembre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Enrique Mora Amerigo
- D. Pedro Roldán Badía
- D. J. Eladi Baños Díaz
- D. José M. Climent Barberá
- D. J. Ricardo Salóm Terradez

Va ser dirigida per:

D. Pedro Fenollera Vázquez

D. José Vicente Barberá Alacreu

©Copyright: Servei de Publicacions  
Mónica Jordá Llona

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6127-X

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

UNIVERSIDAD DE VALENCIA  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

“EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE  
GABAPENTINA EN EL DOLOR DE MIEMBRO  
FANTASMA POSTAMPUTACIÓN”

*Tesis Doctoral presentada por:*

Mónica Jordá Llona

*Directores:*

D. José V. Barberá Alacreu

D. Pedro Fenollosa Vázquez

*Valencia, Junio 2004*

## INDICE

## 1.- INTRODUCCION

1.1.- El dolor en el amputado. Antecedentes históricos.....8

## 1.2.- Dolor postamputación.

1.2.1.- Sensación de miembro fantasma.....11

1.2.2.- Dolor de miembro fantasma.....12

1.2.3.- Muñón doloroso.....12

1.2.4.- Otros síndromes dolorosos postamputación.....14

## 1.3.- Dolor neuropático.

1.3.1.- Definiciones según la IASP.....14

1.3.2.- Fisiopatología.....15

1.3.3.- Valoración.....19

1.3.4.- Signos y síntomas.....20

## 1.4.- Dolor de miembro fantasma (DMF).

1.4.1.- Incidencia y tiempo de aparición.....22

1.4.2.- Factores predisponentes..... 23

1.4.3.- Características clínicas del DMF.....26

1.4.4.- Fisiopatología del DMF.....28

1.4.5.- Valoración del DMF.....34

1.4.6.- Tratamiento del DMF.....37

A) Tratamiento farmacológico.....39

B) Tratamiento no farmacológico.....53

1.4.7.- Gabapentina.....58

## 2.- PANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1.- Vicisitudes en el tratamiento del dolor neuropático.....67

2.2.- “Preemptive analgesia” .....68

2.3.- Prevención del dolor neuropático.....70

2.4.- Prevención del dolor postamputación..... 71

## 3.- HIPOTESIS DE ESTUDIO Y OBJETIVOS.

3.1.-Hipótesis de estudio.....77

3.2.- Objetivos.....78

## 4.- MATERIAL Y METODOS.

4.1.- Diseño del estudio.....	80
4.2.- Ambito.....	80
4.3.- Pacientes.....	81
4.4.- Fuentes de información.....	83
4.5.- Intervención.....	83
4.6.- Medida de resultados.....	85
4.7.- Instrumentos.....	85
4.8.- Otras variables y definiciones.....	87
4.9.- Tamaño muestral.....	89
4.10.- Aspectos éticos.....	89
4.11.- Procedimientos estadísticos.....	90

## 5.- RESULTADOS

5.1.- Estadística descriptiva.	
5.1.1.- Características de la muestra.....	94
5.1.2.- Resultados.....	103
5.2.- Estadística analítica.	
5.2.1.- Relación entre la variable predoctora y la variable respuesta.....	120
5.2.1.1.- Incidencia de dolor de miembro fantasma.....	120
5.2.1.2.- Reducción del EVA en un 30%.....	120
5.2.1.3.- Reducción del EVA por debajo de 30mm.....	122
5.3.- Análisis multivariante. Regresión de Cox.....	123

## 6.- DISCUSION.....124

## 7.- CONCLUSIONES.....139

## 8.- ANEXOS.

Anexo I: Consentimiento informado.....	140
Anexo II: Protocolo amputados miembro inferior.....	141
Anexo III: Pauta de analgesia.....	145
Anexo IV: Tablas de resultados.....	146

## 9.-BIBLIOGRAFIA.....159

## INDICE DE TABLAS.

	<u>Nº</u> <u>pág.</u>
Tabla 1.- Localización y características del dolor pre y post amputación.....	25
Tabla 2.- Tipos de sensaciones en el dolor de miembro fantasma.....	27
Tabla 3.- Tratamiento del DMF.....	38
Tabla 4.- Interacciones farmacocinéticas de los FAEs más utilizados.....	62
Tabla 5.- Pauta posología gabapentina.....	63
Tabla 6.- Ajuste dosis en pacientes con insuficiencia renal.....	63
Tabla 7.- Actividad Servicio Cirugía Vascular.....	81
Tabla 8.- Criterios de inclusión y exclusión.....	82
Tabla 9.- Test de Lattinen.....	87
Tabla 10.- Variables del estudio.....	88
Tabla 11.- Variables continuas. Estadística descriptiva.....	92
Tabla 12.- Variables categóricas. Distribución de frecuencias.....	93
Tabla 13.- Patología previa.....	97
Tabla 14.- Complicaciones del muñón.....	105
Tabla 15.- Complicaciones relacionadas con el estudio.....	105
Tabla 16.- Incidencia DMF en postoperatorio.....	120
Tabla 17.- Descriptiva edad.....	146
Tabla 18.- Descriptiva sexo.....	146
Tabla 19.- Distribución por edad y sexo.....	146
Tabla 20.- Número de patologías asociadas.....	147
Tabla 21.- Etiología.....	147
Tabla 22.- Dolor preamputación.....	147
Tabla 23.- Tiempo evolución dolor preamputación.....	148
Tabla 24.- Lateralidad miembro amputado.....	148
Tabla 25.- Nivel de amputación.....	148
Tabla 26.- Tipo de anestesia.....	149
Tabla 27.- EVA preamputación.....	149

Nº pág.

Tabla 28.- Test Lattinen preamputación.....	149
Tabla 29.- Dolor espontáneo en rev. 1.....	150
Tabla 30.- Dolor espontáneo en rev.2.....	150
Tabla 31.- Dolor espontáneo en rev. 3.....	150
Tabla 32.- Dolor provocado en rev. 1.....	151
Tabla 33.- Dolor provocado en rev. 2.....	151
Tabla 34.- Dolor provocado en rev. 3.....	151
Tabla 35.- Hiperalgnesia y alodinia en rev. 2.....	152
Tabla 36.- Hiperalgnesia y alodinia en rev. 3.....	152
Tabla 37.- Dosis de gabapentina en revisiones 1, 2 y 3.....	153
Tabla 38.- Sensación de miembro fantasma en rev. 1,2 y 3.....	154
Tabla 39.- Dolor de miembro fantasma en rev 1,2 y 3.....	155
Tabla 40.- Medicación analgésica en rev. 1,2 y 3.....	156
Tabla 41.- Evolución EVA en rev. 1,2 y 3.....	157
Tabla 42.- Evolución Test Lattinen en rev 1,2 y 3.....	157
Tabla 43.- Reducción EVA 30% a los 3 meses.....	158
Tabla 44.- EVA inferior a 30mm a los 3 meses.....	158

## INDICE FIGURAS

	<u>Nº pág.</u>
Figura 1.- Liberación de neurotransmisores en la sinapsis medular y tras estímulo doloroso.....	17
Figura 2.- Proliferación fibras A $\beta$ .....	18
Figura 3.- Tratamientos para el DMF que han sido presentados como beneficiosos.....	38
Figura 4.- Estructura molecular de gabapentina.....	59
Figura 5.- Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático.....	60
Figura 6.- Situación tras la administración de gabapentina.....	61
Figura 7.- Tratamiento del dolor postoperatorio.....	69
Figura 8.- Modelo propuesto para el desarrollo del dolor de miembro fantasma y su perpetuación por factores periféricos.....	72
Figura 9.- Pirámide poblacional área 9.....	80
Figura 10.- Escala Analógica Visual.....	86
Figura 11.- Edad ambos grupos.....	94
Figura 12.- Distribución por edad.....	95
Figura 13.- Distribución por sexo.....	96
Figura 14.- Distribución por edad y sexo.....	97
Figura 15.- Patología previa.....	98
Figura 16.- Patologías asociadas.....	99
Figura 17.- Etiología amputación.....	100
Figura 18.- Dolor preamputación.....	100
Figura 19.- Tiempo evolución dolor preamputación.....	101
Figura 20.- EVA preamputación.....	102
Figura 21.- Lattinen preamputación.....	102
Figura 22.- Lateralidad miembro amputado.....	103
Figura 23.- Nivel de amputación.....	104



Nº pág.

Figura 24.- Tipo de anestesia.....	105
Figura 25.- Evolución del dolor espontáneo.....	107
Figura 26.- Evolución del dolor provocado.....	108
Figura 27.- Evolución hiperalgesia y alodinia.....	110
Figura 28.- Dosis de gabapentina .....	112
Figura 29.- Evolución de la sensación de miembro fatasma.....	113
Figura 30.- Evolución del DMF.....	114
Figura 31.- Evolución nivel de medicación analgésica.....	116
Figura 32.- Evolución medias del EVA .....	117
Figura 33.- Evolución EVA postoperatorio .....	118
Figura 34.- Evolución medias Test Lattinen .....	119
Figura 35.- Evolución Test Lattinen postoperatorio.....	119
Figura 36.- Curva supervivencia reducción EVA 30%.....	121
Figura 37.- Curva supervivencia reducción EVA por debajo 30mm.....	122
Figura 38.- Comparación del supuesto de proporcionalidad del modelo de regresión de Cox.....	123

LISTA DE ABREVIATURAS

*DMF*: dolor de miembro fantasma.

*GABA*: ácido gamma-amino butírico.

*NMDA*: N-metil-D-aspartato.

*FAEs*: fármacos antiepilépticos.

*AINEs*: antiinflamatorios no esteroideos.

*TENS*: estimulación eléctrica transcutánea.

*GAD*: ácido glutámico descarboxilasa.

*GBP*: gabapentina.

*VIH*: virus de la inmunodeficiencia humana

*AVC*: accidente vascular cerebral.

*NNT*: número necesario para tratar.

*RR*: riesgo relativo.

*RA*: riesgo atribuible.

*DE*: desviación estándar.

*IC*: intervalo de confianza.

*Ca*: calcio

*K*: potasio

*Na*: sodio

*Mg*: magnesio

## 1. INTRODUCCION

### 1.1-EL DOLOR EN EL AMPUTADO: ANTECEDENTES HISTORICOS.

El dolor es tan antiguo como la humanidad y ha formado parte inseparable de ésta, iniciándose la lucha contra él ya con los albores de la medicina, de modo que, desde los primeros documentos médicos hasta la más moderna medicina actual, el dolor, uno de los principales síntomas de enfermedad, ha ocupado un lugar de especial relevancia.

Para el hombre primitivo, sólo el dolor exógeno (heridas, traumatismos...) era justificable y el dolor provocado por enfermedades adquiría connotaciones mágicas recurriendo a amuletos o al chamán para su alivio, aunque pronto iniciaron el empleo de hierbas medicinales<sup>1</sup>.

Las civilizaciones antiguas (asiriobabilónica, egipcia y hebrea) crearon un concepto del dolor con una visión religiosa, como castigo divino y los budistas creían que el dolor era producido por la frustración de los deseos insatisfechos.

El primer abordaje organicista del dolor se debió a los griegos, quienes defendían que el cerebro era el centro de las sensaciones y la razón. Sin embargo, es en el renacimiento cuando se sientan las bases de la neurología moderna con Leonardo Da Vinci, quien describe anatómicamente los nervios y establece su relación con la sensación dolorosa<sup>2</sup>.

Ya en el siglo XX Melzack hace grandes aportaciones en la fisiología del dolor y Bonica establece las bases de lo que sería la algesiología moderna. Para Bonica "el dolor constituye una de las principales preocupaciones en la vida del hombre, ha sido y continua siendo, el síntoma más común que obliga a consultar al médico". En 1968 Melzack y Casey definieron el dolor como una "experiencia perceptiva tridimensional: sensorial-discriminativa, afectiva-emocional y cognitiva-evaluativa" <sup>3</sup>. Así el dolor condiciona al ser humano no

sólo por al malestar físico que provoca, sino por la restricción de la actividad diaria que éste lleva consigo. Si se cronifica, el dolor acaba repercutiendo en las relaciones familiares, sociales y laborales disminuyendo la calidad de vida del individuo.

Por último, en 1979 la International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como una “experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión”<sup>4</sup>.

Esta definición, pese a sus reconocidas limitaciones, es la que prevalece actualmente y considera el dolor, no como una mera sensación, sino como una experiencia. En esta definición se consideran tres componentes:

1. Experiencia sensorial: sensación dolorosa consecuencia de la transmisión de los estímulos nociceptivos por las vías nerviosas hasta el córtex cerebral.

2. Experiencia emocional: Este hecho le confiere al dolor su gran variabilidad de umbral y tolerancia, ya que estará modulado por las emociones de cada individuo, cultura, creencias, experiencias previas, etc.

3. Lesión tisular real o potencial: Puede existir una lesión (neurológica, somática, visceral, etc.), o no ser detectada por nuestros medios (dolor idiopático).

En base a ello, distinguimos el dolor agudo, generado principalmente por estímulos nociceptivos y que constituye en mecanismo biológico de alarma y el dolor crónico que no posee función biológica alguna y constituye en si mismo el problema, imponiendo alteraciones físicas emocionales, sociales y económicas que dificultan profundamente la vida del paciente.

Aunque el avance de la medicina en las últimas décadas ha sido impresionante en muchos campos, el control del dolor sigue siendo con demasiada frecuencia, una de las cimas inalcanzables, especialmente cuando se trata de dolor crónico.

El dolor neuropático es clásicamente uno de los más difíciles de manejar por su gravedad, su tendencia a la cronicidad y la escasa respuesta a los múltiples tratamientos utilizados hasta la actualidad.

Los síndromes de dolor neuropático son etiológicamente un grupo muy heterogéneo, incluyendo orígenes tan dispares como neuralgia postherpética, neoplasias, cirugía orofacial, amputaciones, neuropatía diabética, lesiones nerviosas centrales o periféricas, etc. De todas estas etiologías, el dolor postamputación tanto en su forma de miembro fantasma como en la de muñón doloroso, es uno de los que más frecuentemente deben manejar los médicos rehabilitadores. No solamente es importante controlar el dolor para el bienestar del paciente, sino porque dificulta enormemente e incluso en ocasiones imposibilita el proceso de protetización. En estos casos, el no poder utilizar la prótesis priva al paciente de realizar sus actividades de vida diaria de modo independiente y autosuficiente. Esta situación puede repercutir de modo negativo en el paciente, potenciando así la importancia del dolor.

Uno de los primeros tratados en que se inicia el reconocimiento del dolor postamputación se asocia a Larrey, cirujano de Napoleón que describía en sus memorias en 1807, como las temperaturas extremadamente bajas (hasta -19°F) le permitían realizar las amputaciones en el campo de batalla. Pero fue Mitchell en 1870 el primero en utilizar el término de "miembro fantasma doloroso", al publicar un estudio a largo plazo sobre el destino de los soldados de la guerra civil. Sin embargo, el problema ya había sido descrito mucho antes por Ambrosio Paré, un cirujano francés, en 1551<sup>5</sup>. Desde entonces hasta nuestros días, el dolor en los amputados sigue siendo tema de controversia por su complejo manejo terapéutico.

## 1.2.- DOLOR POSTAMPUTACIÓN.

Cuando hablamos del dolor en amputados es imprescindible diferenciar tres conceptos que se prestan a fácil confusión por su posible coexistencia en la práctica clínica: la “sensación de miembro fantasma”, el “dolor de miembro fantasma” o “miembro fantasma doloroso” y el “muñón doloroso”. Estos cuadros no son exclusivos de la amputación de extremidades, sino que pueden aparecer tras otras cirugías como una mastectomía, extirpación de un ojo, del recto, etc. Además, existen otros síndromes dolorosos que podemos considerar relacionados con la amputación, que se describen después.

### 1.2.1.- SENSACIÓN DE MIEMBRO FANTASMA.

Conocemos como sensación de miembro fantasma la percepción de sensaciones no dolorosas en la parte amputada<sup>6</sup>.

Inicialmente aparece en la mayoría de los pacientes amputados (hasta el 90% en la serie de Jensen<sup>7</sup>) y habitualmente se va debilitando con el paso del tiempo hasta llegar a desaparecer, aunque en algunos pacientes persiste durante años.

El 85% de los pacientes siente la presencia de la parte amputada en cuanto a longitud, volumen o sensación espacial, pero en un 15% se puede acompañar de otras sensaciones como frío, calor, presión, parestesias, prurito. Estas sensaciones son más frecuentes en las partes más distales de las extremidades amputadas por estar más ricamente inervadas.<sup>2,8</sup>

Inicialmente se siente el miembro amputado en su totalidad incluso en algunos casos el paciente tiende inconscientemente a utilizarlo, pero con el tiempo algunos casos sufren lo que se conoce como “telescoping” de modo que la longitud del miembro fantasma se va cortando y gradualmente la parte más

distal del miembro (pie o mano) se va acercando al muñón residual<sup>9,10</sup>. La sensación de miembro fantasma no es exclusiva de los amputados, sino que ha sido descrita también en deficiencias congénitas en niños y en lesiones medulares completas bajo el nivel lesional<sup>8,9</sup>.

### 1.2.2.- DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA

Definimos el dolor de miembro fantasma (DMF) como la percepción de sensaciones dolorosas en la parte del cuerpo perdida.

Su prevalencia según series es del 0.5 al 100% <sup>7,8,11,3</sup>. Esta disparidad parece debida a variaciones en la metodología de los estudios, a la falta de criterios unificados para la definición del dolor de miembro fantasma y a la posible confusión con la sensación de miembro fantasma. Además el dolor de miembro fantasma es muy variable con el tiempo de evolución en cuanto a intensidad y duración, pudiendo desaparecer en días o meses, persistir en el tiempo o aparecer años después de la amputación. Pese a todo ello, la mayoría de las últimas series coinciden en una prevalencia elevada (entre 65 y 85%)<sup>6,7,10,11,12</sup>.

### 1.2.3.- MUÑÓN DOLOROSO.

Es el dolor localizado en la región de la amputación en partes corporales existentes.

Su prevalencia es inferior a la de la sensación de miembro fantasma y miembro fantasma doloroso, variando entre un 10% y un 22% según autores<sup>7,8,12</sup>.

El dolor de muñón que ocurre en el postoperatorio inmediato, como cualquier otro dolor postquirúrgico, tiende a desaparecer en pocas semanas.

Sin embargo, en algunos amputados, el dolor persiste tras la curación de la herida quirúrgica y en ocasiones se cronifica dificultando o incluso impidiendo, el uso de la prótesis ortopédica.

Sus causas pueden ser: <sup>13</sup>

- Neuroma de amputación
- Trastornos vasculares
- Hiperestesia cicatricial
- Tendinitis o bursitis
- Infecciones locales (abscesos, fístulas...)
- Ulceraciones de la piel y dermatitis
- Distrofia simpático refleja

De todas éstas, el neuroma de amputación destaca por su difícil manejo terapéutico. El dolor puede ser continuo o intermitente, focal o difuso. Puede ser disparado por una estimulación cutánea sobre el muñón (roce o presión) o por estrés emocional. El dolor puede ser descrito como sensación de rampa, urente, puñalada, calor, frío, opresión, o con una combinación de varios de ellos. Muchos pacientes tienen movimientos del muñón en asociación con el dolor y a veces pueden observarse contracciones mioclónicas de los músculos.

Algunos pacientes tienen ataques de dolor agudo en forma de crisis, alternando con periodos libres de dolor. Los pacientes con dolor grave, a menudo asocian dolor de miembro fantasma.

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, por el tipo de dolor que refiere el paciente y por la percusión manual dolorosa del muñón a nivel del extremo nervioso donde asienta el neuroma, que debe desencadenar un dolor de tipo lancinante (Signo de Tinnel). Es de gran utilidad diagnóstica la inyección de un anestésico local en la zona del neuroma, desapareciendo el dolor del mismo durante un periodo variable de varias horas a días.



#### 1.2.4.- OTROS SÍNDROMES DOLOROSOS POSTAMPUTACION.

En los amputados de miembro inferior, además del dolor en muñón y DMF, es frecuente la coexistencia de otros síndromes dolorosos, destacando entre ellos el dolor lumbar. Smith, en una serie de 92 amputados de miembro inferior encontró dolor lumbar hasta en un 71%, siendo significativamente más frecuente, de mayor intensidad y más limitante en los amputados por encima de la rodilla con respecto a los amputados por debajo de la rodilla. No se ha determinado si la incidencia del dolor lumbar en amputados es mayor a la de la población general, pero parece lógico pensar que pueden influir factores biomecánicos por la alteración del patrón de marcha.

Otras localizaciones frecuentes de dolor en amputados, y en relación con la sobrecarga que supone la pérdida del miembro inferior, son la pierna/pie contralateral, las caderas/nalgas y el cuello/hombros<sup>14</sup>.

#### 1.3.- DOLOR NEUROPATICO

##### 1.3.1. Definiciones según la IASP<sup>15</sup>:

El dolor *nociceptivo* es aquel iniciado o causado por la activación de los nociceptores periféricos. Es un dolor que sirve una función “protectora” frente a los posibles estímulos nocivos.

El dolor *neurogénico* es el dolor iniciado o causado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria del sistema nervioso central o periférico.

El dolor *neuropático* es el iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso. Constituye un fenómeno sensitivo positivo por actividad anormal en las vías de transmisión sensorial. Puede ser periférico o central. Se trata de un subgrupo del dolor neurogénico.

### 1.3.2. Fisiopatología:

En condiciones fisiológicas, se experimenta dolor cuando los receptores del sistema periférico que median el dolor, se activan ante estímulos nocivos o potencialmente nocivos, traduciendo esa energía en potenciales de acción. Estos potenciales de acción son conducidos por dos tipos de fibras nerviosas:

Tipo C: amielínicas, su acción induce dolor de tipo urente. Conducen el 80% del dolor.

Tipo A $\delta$ : mielínicas, inducen dolor de tipo punzante. Vehiculizan el 20% del dolor.

La transmisión del dolor sigue a nivel de los cordones anteriores de la médula, haz paleoespinalámico y haz neoespinalámico llegando hasta el asta dorsal de la médula espinal y de allí asciende hasta los centros supraespinales, bulbares talámicos y la corteza cerebral.

Sin embargo, en la producción y mantenimiento del dolor neuropático se implican unos complejos MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS:

1. Alteraciones en la despolarización.

Cuando se produce una lesión en los tejidos que albergan receptores nerviosos del dolor se liberan bradicinas, histamina y serotonina.

Estos agentes influyen en la transcripción genética neuronal seleccionando canales de sodio hiperexcitables, lo que provoca potenciales de acción espontáneos. Además, en algunos estudios se sugiere que, a consecuencia de alteraciones axonales (traumáticas, quirúrgicas, etc.) se produce un incremento en la expresión de genes que codifican canales de  $\text{Na}^+$  en el cuerpo neuronal y en las dendritas de motoneuronas y de neuronas sensitivas, lo que induce a la hiperexcitabilidad<sup>16</sup>.

En el extremo del nervio lesionado pueden formarse neuromas y es aquí donde surgen los estímulos ectópicos y son conducidos hasta el Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>17</sup>.

Todos estos cambios contribuyen a disminuir el umbral doloroso de los nociceptores y crean un aumento de la señal para pequeños estímulos, produciéndose una respuesta aumentada ante un estímulo doloroso<sup>18</sup>. Este mecanismo que se conoce como *sensibilización periférica*.

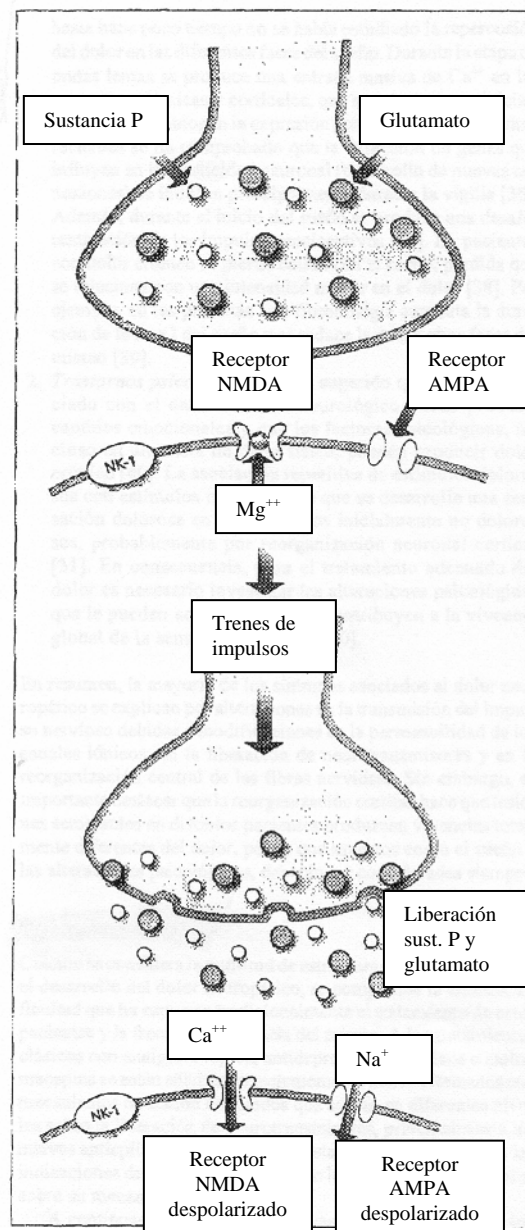
## 2. Alteración de la liberación de neurotransmisores.

Cuando el estímulo, producido por potenciales de acción ectópicos o de alta frecuencia e intensidad, llega al asta dorsal de la médula, se liberan neurotransmisores excitadores, como la sustancia P y el glutamato. La sustancia P, que se libera por trenes de impulsos de alta frecuencia, activa receptores específicos NK1 y NK2 que se han relacionado con la hiperalgesia. Por otro lado, el glutamato liberado por este tipo de potenciales anómalos actúa sobre los receptores AMPA y Kaínico que permiten la entrada de  $\text{Na}^+$ . Este impide que el  $\text{Mg}^{++}$  bloquee el canal de  $\text{Ca}^+$  NMDA y de esta manera entra continuamente  $\text{Ca}^+$  en la neurona, lo que produce una despolarización mantenida y un aumento de la excitabilidad (Fig.1).

Por este mecanismo, las descargas repetidas de las fibras C, originadas a partir de las alteraciones de los canales de  $\text{Na}^+$ , producen despolarización mantenida o *sensibilización central*, de modo que disminuye el umbral del dolor y ante pequeños estímulos periféricos, se producen amplias descargas centrales que se prolongan más tiempo que las despolarizaciones dependientes del  $\text{Na}^+$ .

Fig.1: Liberación de neurotransmisores en la sinapsis medular y tras estímulo doloroso.

Rev.Neurol 2002;35(11)1037-2048.



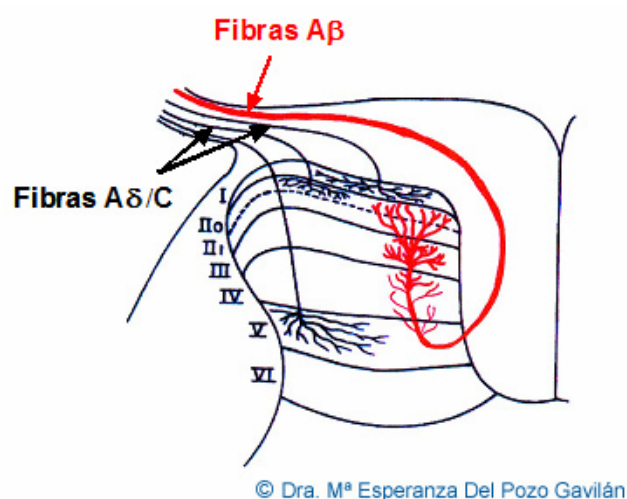
La entrada de  $\text{Ca}^+$  en la neurona permite, además, la activación de algunas proteincinasas dependientes del  $\text{Ca}^{++}$ , que actúan como segundos mensajeros (proteincinasa A y C, GMP cíclico, óxido nítrico). Después de la activación, las proteincinasas pueden fosforilar varios sustratos proteicos como los canales iónicos, los receptores de membrana y otros enzimas que perpetúan la despolarización.

Todos estos cambios influyen en la transcripción genética, de tal modo que se seleccionan genes de canales iónicos con el umbral más bajo. Todos estos cambios contribuyen, a la larga, a la cronificación del dolor<sup>19</sup>.

### 3. Reorganización central de las vías aferentes.

En lesiones del nervio periférico se produce una proliferación de brotes nerviosos de fibras  $\text{A}\beta$  (encargadas de transmitir impulsos táctiles) desde las láminas III, IV y V hacia la lámina II, que en condiciones normales solo recibe fibras C (Fig.2). Como consecuencia, estímulos inocuos pueden sentirse como dolorosos.

Fig. 2.-Proliferación fibras  $\text{A}\beta$ .



#### 4. Pérdida de los mecanismos inhibitorios.

Las sinapsis inhibitorias de la vía nociceptiva actúan en la médula espinal mediante interneuronas y a través de las vías descendentes superiores. Se ha demostrado que, en las lesiones periféricas de las fibras C disminuyen los niveles de GABA (neuromodulador inhibitor) de las interneuronas inhibitoras espinales.

Al haber menos mecanismos inhibidores, predominan los excitadores mediados por las neuroquinas y el glutamato que actúan sobre los receptores AMPA y kaínicos y, en consecuencia, el estímulo excitatorio se conduce y se amplifica hacia estructuras nerviosas superiores produciéndose una exacerbación de la sensación que puede traducirse en dolorosa.

#### *1.3.3. Valoración del dolor neuropático.*

La valoración del paciente con dolor neuropático se inicia con una minuciosa exploración física y neurológica que puede ayudarnos a encontrar la causa de la lesión y descartar otros procesos de origen musculoesquelético, inflamatorio, miofascial o psicológico que contribuyan al dolor.

Es necesario hacer una meticulosa valoración del dolor y otros síntomas acompañantes para llegar a un diagnóstico y dirigir el tratamiento. No existen signos ni síntomas patognomónicos para esta entidad.

Es importante recoger en la historia del paciente la intensidad, características y duración del dolor y las sensaciones anormales. También debemos conocer si el dolor es espontáneo o evocado y si es constante o intermitente.

Para la valoración del dolor evocado utilizaremos torundas de algodón, cepillo de espuma, diapasón, y tubos con agua fría y agua caliente.

La intensidad del dolor debe ser cuantificada mediante alguna de las escalas verbales, numéricas o analógicas validadas existentes. Para valorar las sensaciones anormales que habitualmente acompañan al dolor neuropático tenemos escalas específicas como la Neuropathic Pain Scale y el Neuropathic Pain Questionnaire<sup>20</sup>.

También debemos tener en cuenta que el dolor crónico tiene un efecto negativo significativo sobre la calidad de vida, por lo que no debemos olvidar la valoración física y emocional.

Las exploraciones complementarias pueden confirmar o excluir causas subyacentes y sugerir tratamientos específicos para ciertas patologías como puede ser una diabetes mellitus en pacientes con neuropatía dolorosa o trastornos en la columna vertebral en enfermos con radiculopatía, pero no existen pruebas diagnósticas para el dolor. La resonancia magnética puede contribuir al diagnóstico del dolor neuropático central cuando muestra lesiones a nivel del tálamo o corteza cerebral y la resonancia magnética funcional también podría aportar información en este sentido, aunque su utilización en la práctica clínica actual está aún limitada.

#### *1.3.4. Signos y síntomas:*

El dolor neuropático se caracteriza por una serie de síntomas y signos que pueden o no aparecer y en ocasiones se superponen. Puesto que este dolor es consecuencia de una lesión o disfunción del sistema nervioso, las manifestaciones clínicas típicas pueden incluir síntomas sensitivos tanto positivos como negativos. La sintomatología puede ser muy variada, por lo que es importante definir ciertos términos (IASP).

*ALODINIA*: dolor debido a un estímulo normalmente no doloroso. La causa que la origina no es dolorosa, pero sí la respuesta. En su producción participan las fibras  $A\beta$ . Puede ser mecánica (dinámica o estática) o térmica<sup>21, 22</sup>.

*HIPERALGESIA*: consiste en una respuesta aumentada a un estímulo que normalmente es doloroso. Puede ser mecánica o térmica. En su producción participan fibras  $A\delta$  y  $C$ <sup>21,22</sup>.

*HIPERPATIA*: con ello nos referimos a una reacción dolorosa anormal a estímulos repetitivos en pacientes que al principio refieren la sensación por debajo del umbral normal. Se debe a un mecanismo de "sumación". El dolor tiene a veces un carácter explosivo<sup>18,21</sup>.

*DISESTESIA*: es la sensación dolorosa o desagradable, ya sea evocada o espontánea.

*HIPERESTESIA*: Sensibilidad aumentada a la estimulación ya sea táctil, térmica o dolorosa.

*FENOMENO WIND UP*: la estimulación repetida de fibras tipo C a determinadas frecuencias ( $>0.3\text{Hz}$ ) provoca un incremento no lineal de la respuesta de las neuronas del asta dorsal de la médula de modo que la respuesta a cada estímulo se incrementa. Los primeros estímulos no desencadenan dolor, y éste aparece al cabo de unos segundos de estimulación. A nivel medular se produce por una liberación persistente de glutamato que dará lugar a una hiperactividad neuronal con un estado de hiperexcitación y un bajo umbral del dolor. Puede ser producido por estímulos mecánicos, térmicos y eléctricos.



*AFTERSENSATIONS*: con este término se conoce el fenómeno por el cual el dolor persiste más allá de la duración del estímulo doloroso. En su fisiopatología están implicadas las neuronas Wide Dynamic Range (WDR) que se sitúan en niveles profundos del asta dorsal de la médula. Estas neuronas se caracterizan por pequeñas zonas receptoras que pueden ser excitadas por estímulos no dolorosos.

*HIPOESTESIA*: sensibilidad disminuida a la estimulación.

*HIPOALGESIA*: dolor disminuido ante un estímulo normalmente doloroso.

Los síntomas y signos motores son menos frecuentes y además el déficit suele ser muy sutil. Pueden aparecer debilidad muscular, fatiga, hipotonía, temblor, distonía, espasticidad, ataxia y apraxia.

#### 1.4.- DOLOR DE MIEMBRO FANTASMA (DMF)

##### *1.4.1. Incidencia y tiempo de aparición:*

Se han descrito tasas de incidencia entre el 0.5 y el 100%. Estas diferencias pueden explicarse por la variabilidad del tamaño de las muestras, diferentes métodos de estudio y diferencias entre las poblaciones objeto de estudio <sup>6,14,23</sup>.

Además la prevalencia del DMF varía con el tiempo, como de muestra la serie de Jensen con cifras del 72%, 65% y 59% a los 8 días, 3 meses y dos años tras la amputación respectivamente. Y hasta un 83% en los 4 primeros días postoperatorio.

En la literatura antigua, las incidencias referidas son bajas, entre un 0.5 y 10%. Durante muchos años se pensó que el dolor en la parte del cuerpo perdida era un fenómeno psicológico precipitado por el estrés, miedo, fatiga o insomnio. Sherman<sup>24</sup> en una serie de 2700 amputados encontró que la mayoría tenían temor a explicar a sus médicos su DMF por miedo a que pensarán que no estaban mentalmente estables o perder su credibilidad, empeorando su relación médico-paciente<sup>8,25</sup>. Y es éste mismo autor, el que en posteriores estudios llegó a la conclusión de que no existe evidencia de anormalidad psicológica en la población de amputados con respecto a otras poblaciones con dolor crónico.

Es a partir de las largas series con veteranos amputados a principios de los 80 cuando se observó que cuando se pregunta directamente a los pacientes si han experimentado el DMF, refieren incidencias mucho más elevadas llegando, como ya hemos comentado a cifras del 80-85%<sup>9,25</sup>.

Respecto al tiempo de aparición suele manifestarse en el postoperatorio agudo con cifras como las de Parkes<sup>26</sup> (84%) , Jensen <sup>11,27</sup> (72%) o Ehde<sup>28</sup> (85%). En los estudios a largo plazo se observa, habitualmente, un descenso de la frecuencia y duración de los ataques con el paso de los años, que se acompaña de una disminución de la intensidad del dolor, aunque en algunos casos puede ocurrir un empeoramiento del mismo<sup>11,27,10</sup> .También se han descrito casos en que el dolor persiste hasta 30 años tras la amputación haciéndose permanente<sup>29</sup>.

#### *1.4.2. Factores predisponentes:*

No se ha encontrado en la literatura relación entre la edad o sexo y la aparición de DMF<sup>21,8,27</sup>, aunque en algunas series refieren mayor frecuencia en varones<sup>9</sup>.

Respecto al miembro amputado, parece más frecuente en amputaciones de miembros inferiores que de miembros superiores, cuando la amputación es bilateral, y cuanto más proximal es la amputación.

Es aceptado que los factores psicosociales y ambientales juegan un papel importante en la adaptación al dolor crónico. Jensen<sup>30</sup> estudió cuales de estos factores contribuyen a la predicción del dolor y la depresión postamputación, concluyendo que las situaciones catastróficas, el soporte social, el apoyo familiar, el descanso y la capacidad de adaptación a la nueva situación contribuyen a la predicción de la intensidad del dolor y la depresión en el primer mes postamputación, aunque pierden su influencia con el paso del tiempo.

Sherman<sup>31</sup>, anteriormente estudió la posible influencia de los trastornos psicológicos en la génesis del dolor crónico postamputación, llegando a la conclusión de que no existe evidencia de anormalidad psicológica en la población de amputados con dolor fantasma con respecto a otras poblaciones con dolor crónico. Sin embargo, los episodios agudos pueden estar muy influenciados por factores psicológicos como estrés y depresión, al igual que ocurre en otros síndromes de dolor crónico.

La influencia del dolor preamputación en el desarrollo del DMF ha sido ampliamente discutida en la literatura <sup>8,10,32,33</sup>. Katz y Melzack encontraron en su serie que el 57% de los pacientes describían su DMF como similar en características y localización al dolor que sufrían antes de la amputación. Parecidos resultados describieron Nickolajsen y Jensen <sup>7,11</sup> en sus series, en las que el DMF fue significativamente más frecuente en pacientes con dolor preamputación en los primeros días (7-8) preamputación, aunque la serie de Nickolajsen pierde la significación a los 6 meses. Para Jensen, la similitud de características del dolor y la localización persistía al menos durante dos años (Tabla 1).

Tabla 1: Localización y características del dolor pre y postamputación.

	Localización	Características	Localiz.+ Características
7 - 8 días	74 %	53 %	36 %
2 años	45 %	35 %	10 %

Estas sensaciones son especialmente frecuentes en pacientes que han sufrido lesiones cutáneas como úlceras por decúbito o diabéticas, uñas incarnatas, gangrena o heridas, pero también se dan con daños de tejidos profundos como fracturas óseas. Melzack sugiere que, ante una experiencia dolorosa intensa, aparece una representación neuronal del dolor consecuencia de múltiples episodios de dolor. Una vez esta representación se ha formado, tras la amputación el dolor puede ser activado cuando solo parte de sus elementos están presentes en los impulsos aferentes. La mayoría de estas memorias somatosensoriales corresponden a experiencias dolorosas, pero también se dan sensaciones fantasma como la postura del miembro anterior a la amputación o sensación de llevar un anillo, un zapato o incluso la empuñadura de la pistola que sostenía cuando fue accidentalmente amputado.

En series posteriores, realizadas exclusivamente con amputados de miembros superiores, no se ha encontrado una asociación estadística entre el dolor preamputación y la presencia DMF<sup>23,34</sup>. Estas diferencias pueden ser debidas a diferencias de criterios al determinar la similitud, tipo, intensidad y duración del dolor preamputación, así como a las diferencias entre las poblaciones objeto del estudio.

Analizando este fenómeno, Katz y Melzack identifican los factores que podrían influir, concluyendo que la presencia de dolor preamputación, su intensidad, la proximidad a la cirugía y el tipo de dolor estaban relacionados

con el dolor postamputación, pero no encontraron relación con alteraciones emocionales o psicopatológicas ni con la duración del dolor preamputación. Por su parte, Nikolajsen<sup>35</sup> observó que una mayor sensibilidad mecánica cutánea en el miembro que va a ser amputado medida mediante algómetro de presión, se relacionaba con la aparición de DMF en los primeros días tras la amputación, aunque esta relación perdía su significación pasados 6 meses de la cirugía.

Otro de los factores con los que se ha relacionado las sensaciones y el DMF es el uso de la prótesis, pero al igual que en otros aspectos, no hay una evidencia clara respecto a este tema. En la literatura podemos encontrar diferentes postulados contradictorios respecto al efecto que los distintos tipos de prótesis (bioeléctricas, cosméticas...) pueden tener sobre el comportamiento del DMF. Fraser, no encontró relación entre la existencia de sensaciones fantasma y el hecho de ser portador o no de prótesis, pero sí objetivó un aumento de frecuencia de aparición de sensaciones fantasma con el uso de la prótesis. Sin embargo Kooijman, afirma que no existe relación entre la frecuencia ni intensidad del DMF y el uso de la prótesis. Del mismo modo que no encontró diferencias entre el uso de distintos tipos de prótesis (bioeléctrica o no) y la presencia de sensaciones fantasma no dolorosas ni dolorosas. Hay que destacar que ambos estudios están realizados en amputados de miembro superior. Dijkstra, en una serie mixta de 482 pacientes tampoco obtuvo diferencias significativas respecto al tiempo de utilización de la prótesis y el DMF.

#### *1.4.3. Características clínicas del DMF:*

La descripción del dolor siempre es compleja para los pacientes y cambia según las vivencias individuales, sin embargo hay una serie de calificativos para describir el dolor de miembro fantasma que aparecen con más frecuencia

como son: quemazón, escozor, descargas eléctricas, pinchazos y calambres. No obstante en la literatura se recogen múltiples sensaciones (Tabla 2).

Tabla 2: Tipos sensaciones en DMF.

Pinchazos	Rampas	Quemazón
Opresión	Cuchilladas	Descargas
Pulsaciones	Calambres	Dolor sordo
Frío	Sacudidas	Desgarro

En la mayoría de los casos se trata de sensaciones intermitentes y episódicas (a veces incluso un episodio a la semana o al mes) y de corta duración (entre escasos minutos y una hora), siendo pocos pacientes los que refieren sensaciones permanentes. Además, con el tiempo, estos episodios de dolor se hacen, habitualmente, menos frecuentes y se acortan en duración. Sin embargo, en una minoría de pacientes no disminuyen, e incluso pueden aumentar en frecuencia, intensidad y duración.

La intensidad del dolor es muy variable y aunque la mayoría de los pacientes refieren una intensidad moderada con una media de 5.1 puntos en una escala de 0 = (no dolor) a 10= (peor dolor posible), desde un 5% a un 30% lo describen como intenso (entre 7 y 10 puntos)<sup>23,22</sup>.

Respecto a su ubicación, inicialmente el dolor suele localizarse en la totalidad del miembro, pero conforme avanza el tiempo es habitual que ocurra lo que se conoce como “telescopage” y el dolor se localice progresivamente más distal, correspondiéndose con la evolución de las sensaciones fantasma no dolorosas<sup>2,3</sup>.

#### 1.4.4. Fisiopatología del DMF:

Se podría decir que el miembro fantasma doloroso es uno de los mejores exponentes del dolor neuropático, dado que no parece tener origen físico desencadenante, sino que se produce principalmente a consecuencia de un intento de reorganización del sistema nervioso tras la desaferenciación de la información sensorial que supone la amputación. La cuestión es como explicar tanta variabilidad entre los diversos amputados, para que algunos sufran un dolor angustiante, mientras otros únicamente tienen sensaciones fantasma e incluso algunos no experimentan nada. Por tanto, la explicación del fenómeno del DMF engloba la sumación de dos entidades ya de por si enormemente complejas, por una parte la sensación de miembro fantasma y por otra el enigmático dolor neuropático. Se han formulado diversas hipótesis para explicar el fenómeno aunque sin poder aclarar satisfactoriamente todos los interrogantes.

Según Melzack y Wall, la sensación de miembro fantasma ocurre por la existencia de cambios en los “campos receptores” (receptive fields) de las neuronas del asta dorsal de la médula. En varios estudios animales se ha observado expansión de los campos receptores de estas neuronas, de modo que estímulos aplicados al final del muñón de amputación no solo excitarían las células del asta dorsal relacionadas con el área estimulada, sino que también activarían neuronas cercanas con campos receptores que incluirían, por ejemplo, el pie o la mano amputadas. Katz<sup>36</sup> sugiere que estos cambios en los receptores neuronales también explicarían el fenómeno del telescoping.

La percepción del volumen y tamaño del miembro fantasma pueden ser un “marcador perceptual” de la extensión que impulsos aferentes cutáneos del muñón y tejidos adyacentes han ocupado en el área del cortex somatosensorial previamente utilizada por el miembro amputado. La evidencia de la

reorganización cortical se demuestra en las diferencias en agudeza sensorial encontrada en los muñones de los amputados con miembro fantasma. En estudios experimentales<sup>37</sup> con monos, se ha visto con microelectrodos como estímulos cutáneos desde el muñón se localizan en el área del córtex somatosensorial previamente ocupado por el dedo amputado.

En un estudio<sup>38</sup> utilizando RMN funcional y el marco estereotáxico, se realizó mediante microelectrodos una estimulación a nivel del núcleo ventrocaudal del tálamo correspondiente a la representación expandida del muñón. Esta estimulación produjo sensaciones fantasmas en pacientes que las experimentaban previamente de forma espontánea. Este hecho implica que al menos parte de la representación del miembro amputado permanece funcional, y es probable que esta representación cortical, junto a su conexión intracortical normal con cortex parietal produzca una sensación de alerta continua de su miembro fantasma. Sin embargo, en pacientes que no tenían sensaciones fantasma espontáneas, la estimulación mediante microelectrodos sólo producía sensaciones a nivel del muñón de amputación. De modo similar, Flor y sus colaboradores<sup>39</sup> encontraron una fuerte correlación entre la reorganización cortical (medida con técnicas de neuroimagen no invasivas) y la magnitud del DMF tras la amputación de miembro superior.

También se ha investigado, mediante resonancia magnética funcional, la reorganización cortical en pacientes que utilizan prótesis mioeléctrica. Los resultados indican que los pacientes que hacen una mayor utilización de la prótesis presentan menos DMF y en la RMN funcional la reorganización cortical es mínima en comparación con los pacientes que utilizan poco la prótesis. Estos resultados sugieren que el uso de la prótesis funcional provee al córtex cerebral motor de impulsos aferentes que hacen revertir la reorganización cortical<sup>40</sup>



En 1990, Melzack<sup>41</sup> propone una explicación para el fenómeno fantasma mediante la teoría de la "Neuromatriz", en la cual defiende la existencia de una red de circuitos neuronales en el cerebro preparada para recibir los estímulos nociceptivos sensoriales, asentada básicamente en el sistema límbico y que recibiría conexiones de múltiples áreas cerebrales como el córtex somatosensorial y el área tálamo-cortical. Impulsos aferentes a estos sistemas, tanto desde la periferia como desde la misma neuromatriz, se procesan simultáneamente y posteriormente se comparten con otros sistemas cerebrales produciendo un patrón que indica que "el cuerpo está intacto" dando lugar a la sensación fantasma.

Los mecanismos subyacentes al DMF son tan complejos que su fisiopatología no está claramente definida, y todavía hoy es motivo de controversia. Son tres las hipótesis principales según el nivel de la vía de transmisión del dolor al que actúan. Posiblemente, es la concurrencia de éstas tres hipótesis el origen de este complejo dolor.

## MECANISMOS PERIFERICOS

En el momento de la amputación, tiene lugar una masiva descarga lesional desde las neuronas periféricas inmediatamente a la pérdida de los patrones de impulsos normales hacia la médula espinal (desafentización). La nocicepción desde los tejidos lesionales es máxima durante la cirugía y continúa hasta que se completa la cicatrización<sup>42</sup>.

Estudios de microneurografía nos sugieren que el nervio dañado en la periferia juega un papel en la generación y mantenimiento del dolor en el muñón y el DMF. En ocasiones los axones dañados regeneran formando neuromas. Se ha demostrado que tanto estos neuromas como el resto de fibras

nerviosas lesionadas poseen una actividad anormal espontánea generando impulsos espontáneos ectópicos y una sensibilidad aumentada a estímulos mecánicos y químicos.

Las razones por las que se asume que los neuromas y los nervios desaferentizados juegan un papel en el establecimiento del DMF se basan en tres hechos:

- El DMF está con frecuencia asociado con patología del muñón y dolor en el muñón.
- Existe evidencia experimental del rápido establecimiento de una actividad neuronal espontánea en el extremo proximal de los nervios lesionados y estímulos aplicados en el muñón pueden modificar la percepción del DMF aumentando o aliviando los episodios de dolor.
- La anestesia local del muñón, habitualmente alivia el DMF, al menos mientras dura el efecto del anestésico.

Chabal et al<sup>43</sup> inyectando galamina (bloqueador del canal de potasio) o lidocaina en el muñón de 9 amputados observaron un incremento y un descenso respectivamente del dolor, mientras que la inyección de suero salino no modificaba la intensidad del dolor.

Sin embargo, el DMF no siempre se da en presencia de dolor en el muñón ni viceversa, lo que nos sugiere que los cambios acontecidos en el muñón tras la amputación no son suficientes para justificar la fisiopatología de este dolor.

## MECANISMOS MEDULARES

Existen buenas razones para buscar a nivel de la médula espinal una explicación para el DMF. Estudios experimentales han aportado evidencias de cambios estructurales, fisiológicos y neuroquímicos en las neuronas desafrentizadas del asta dorsal medular. Existe una reducción de la despolarización primaria aferente, atrofia de las terminaciones finas aferentes y de las células de la médula espinal y cambios en las terminaciones (campos receptores) de las neuronas de la médula espinal que han perdido sus impulsos aferentes normales. Estas modificaciones llevan a un estado de hiperexcitabilidad a las células del asta dorsal de la médula, que aumentan su actividad tanto espontánea como evocada ante estímulos. Esta hiperexcitabilidad esta en parte mediada por aminoácidos que actúan a nivel de los receptores N-metil D aspartato (NMDA). Por ello, los agentes bloqueantes de los receptores NMDA como la ketamina se han mostrado útiles para reducir el dolor espontáneo en el muñón, el fenómeno wind up y el DMF en amputados<sup>44,45</sup>.

Por último, se ha comprobado una progresiva depleción de sustancias neuroquímicas como la fosfatasa ácido resistente fluorada en roedores<sup>46</sup> y de la sustancia P en roedores, gatos y humanos<sup>47</sup>, y esto afecta a la transmisión de la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Además, los mecanismos inhibitorios intersegmentarios se ven reducidos, permitiendo a estímulos nociceptivos alcanzar centros supraespinales. La participación de esta desinhibición espinal se refuerza por la observación clínica de la aparición de DMF durante la anestesia espinal.

La mayoría de los cambios estructurales y fisiológicos que hemos comentado, no ocurren hasta 4 a 14 días tras la desafrentización, por lo que es difícil entender la inmediata (incluso en las primeras horas postamputación)

presentación de la sensación fantasma y el DMF que se producen en una gran mayoría de los amputados. Todo ello nos indica que, aunque los cambios en las células de la médula espinal participen en la generación del DMF, la imagen del miembro fantasma tiene, en última instancia una integración a nivel cortical.

## MECANISMOS SUPRAESPINALES

Estudios experimentales han demostrado que la desafentización no solo produce cambios a nivel periférico y espinal, sino también en el Sistema Nervioso Central. De este modo, células del núcleo dorsal que han perdido sus impulsos aferentes normales podrían ganar nuevos campos receptores periféricos proporcionados por fibras aferentes que previamente no excitaban esa célula.

Existen también indicios de que la desaferentización podría causar cambios transneurales a nivel del núcleo del tálamo. Hay que recordar que, en muchas ocasiones, el DMF es definido como urente y compresivo, que son características típicas del síndrome de dolor talámico.

También se ha sugerido que el DMF es en parte debido al establecimiento de una memoria nociceptiva grabada en algunas estructuras cerebrales. Melzack sugiere que, ante una experiencia dolorosa intensa, aparece una representación neuronal del dolor consecuencia de múltiples episodios de dolor. Una vez esta representación se ha formado, tras la amputación el dolor puede ser activado cuando solo parte de sus elementos están presentes en los impulsos aferentes. Es posible que cambios en los patrones de activación de las neuronas cerebrales tras haber sido privadas de sus impulsos aferentes normales puedan explicar, en parte, la percepción del fenómeno fantasma. De acuerdo con ello, son varios los estudios clínicos que sugieren la participación del dolor preamputación en el desarrollo posterior del dolor fantasma<sup>7,10,33,35</sup>.

A modo de resumen se podría simplificar la fisiopatología del dolor neuropático a tres procesos principales :

- Aumento de las descargas aferentes a nivel nociceptor (por ejemplo, como resultado del acumulo anormal de canales de sodio en las fibras nerviosas periféricas dañadas, ocasionando descargas ectópicas).
- Disminución de la actividad neuronal inhibitoria en estructuras centrales (debido a la pérdida de neuronas inhibitorias).
- Alteración del procesamiento central (sensibilización central).

#### *1.4.5. Valoración del DMF*

El diagnóstico del miembro fantasma doloroso es eminentemente clínico, basado en la anamnesis al paciente, que nos describe un dolor de características típicas (quemante, eléctrico, como sacudidas, pinchazos...) y en la parte el cuerpo que le ha sido amputada.

Son muchos los factores que influyen en la descripción del dolor, desde la personalidad del paciente o su relación con el médico, hasta su estado psicológico en el momento de la visita. Por ello es importante hacer un intento de objetivar ese dolor con vistas a poder hacer una valoración adecuada de las posibles alternativas terapéuticas que podamos emplear. En la literatura, las escalas más extendidas para la evaluación del dolor son, la Escala Visual Analógica (EVA) para valorar la intensidad y el Cuestionario de McGill o el de Lattinen para una valoración multidimensional del dolor. Sin embargo se han utilizado muchos cuestionarios que cuantifican diversos aspectos del DMF que no están consensuados ni validados, por lo que es difícil la comparación de resultados entre los diversos estudios.

Se debe recoger en la historia clínica todos los factores ambientales de la vida habitual del paciente que puedan producir cambios en el dolor como la dieta, fenómenos atmosféricos, stress físico o mental, el uso de la prótesis, etc. para considerar las posibilidades de modificarlos. Es también conveniente recoger información sobre la evolución del dolor con el tiempo desde la amputación y sus características en cuanto a frecuencia de aparición y duración de los episodios.

Es importante conseguir que el paciente distinga correctamente las sensaciones fantasma del DMF y del dolor en el muñón. Esto no siempre resulta sencillo ya que sensaciones como el hormigueo son desagradables y el paciente las puede describir como dolorosas.

No debemos olvidar que, aunque el DMF no tiene un origen psicológico, es muy importante identificar posibles estados de depresión, ansiedad o reacciones de desadaptación a la nueva situación del paciente, que pueden influir en la evolución del dolor contribuyendo a una magnificación y cronificación del mismo.

La exploración clínica del muñón debe valorar el estado de la cicatriz, la presencia de posibles lesiones cutáneas, prominencias óseas y cambios de coloración en la piel. En ausencia de alteraciones, buscaremos posibles anormalidades sensitivas que pueden aparecer, como son:

- Cuantitativas: hipo o hiperalgesia, hipo o hiperestésias. Para su valoración pueden utilizarse agujas o filamentos.
- Cualitativas: alodinia a estímulos táctiles o térmicos. Se provocan con el roce de una torunda de algodón o con una gota de alcohol o acetona.
- Temporales: hiperpatía, como en los fenómenos de sumación, que se desencadenan ante estímulos, no dolorosos habitualmente, repetidos a determinada frecuencia.

Además es importante la palpación meticulosa del muñón para descartar la presencia de neuromas o áreas desencadenantes de sensaciones o dolor fantasma.

Varios estudios han objetivado en amputados con DMF diferencias significativas de temperatura entre el muñón y el miembro contralateral, siendo inferior la temperatura en el muñón<sup>48,49</sup>. Incluso, Sherman encontró una consistente relación inversa entre el DMF y la temperatura del muñón en relación con la del miembro contralateral. Basándose en ello, posteriores estudios utilizan la termografía para valorar el dolor en amputados, y Kristel<sup>48</sup> afirma que una distribución parcheada de la temperatura en el muñón predispone hacia el miembro fantasma doloroso.

Respecto a la valoración directa de las fibras nerviosas, en los hospitales se realizan de rutina tres tipos de test neurofisiológicos: electromiografía (permite objetivar los potenciales de placa motora), electroneurografía (estudia la velocidad de conducción de fibras motoras y sensitivas) y potenciales evocados somatosensoriales (permiten estudiar la integridad de la fibra desde el nivel periférico hasta la corteza somatosensorial). Estas pruebas aportan mucha información y son altamente diagnósticas, pero en el caso del dolor el problema es que es vehiculizado fundamentalmente por fibra fina (delta y C) y todas estas pruebas valoran fundamentalmente la fibra gruesa.

Para las fibras finas existen pruebas específicas pero que no se realizan de rutina y no están disponibles en la mayoría de los hospitales como son el vibrámetro, el termotest, el algómetro, la microneurografía y los potenciales evocados por láser<sup>50</sup>.

La neuroimagen con técnicas como la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional, está aportando últimamente datos de interés en la localización cerebral de las estructuras activadas por el dolor.

Aunque estos estudios están todavía en el ámbito de la investigación, sin trascendencia en la exploración clínica habitual, algunos resultados pueden ser de interés en un futuro.

#### *1.4.6.-Tratamiento del DMF:*

Cuando se considera la multitud de estructuras que intervienen en el desarrollo del dolor neuropático, se comprende la enorme dificultad que ha supuesto tradicionalmente el tratamiento de estos pacientes y la frecuente ineficacia del mismo.

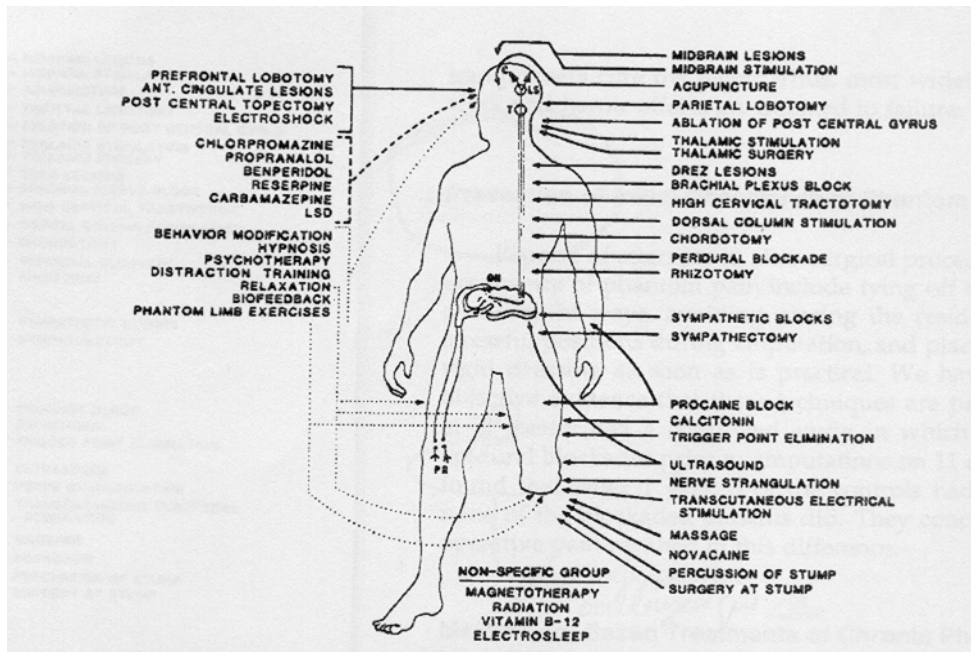
La literatura es altamente contradictoria en cuanto al tratamiento ideal del dolor de miembro fantasma, con una larga lista de estudios realizados a corto plazo y con pequeños grupos de pacientes. Se han utilizado numerosos tratamientos médicos, psiquiátricos, quirúrgicos y físicos de modo que Sherman<sup>51</sup>, en una revisión de la literatura encuentra hasta 68 distintos tratamientos que se han descrito como útiles en este tipo de dolor y que se estaban utilizando en ese momento. Tal variedad de tratamientos es debida principalmente, a la diversidad de estructuras sobre las que podemos actuar basándonos en la compleja fisiopatología de este cuadro y en segundo lugar al relativo poco éxito conseguido hasta la actualidad con la mayoría de las terapias utilizadas ( Fig.3). En un estudio sobre la uniformidad de criterios en el tratamiento del dolor neuropático según las distintas etiologías, Davies<sup>52</sup> encontró que las patologías con mayores discrepancias y falta de consenso en el tratamiento eran la neuralgia del trigémino y el dolor postamputación.

Además la mayor parte de la literatura nos ofrece estudios de validez limitada con muestras pequeñas y corto seguimiento, no existiendo guías de tratamiento basadas en la evidencia. Las alternativas de tratamiento actuales



aparecen en la tabla 3. No obstante, en la última década se han realizado diversos ensayos clínicos no solo para el tratamiento del DMF ya establecido, sino también para la utilización de analgésicos administrados antes de la amputación, que son la base para el tratamiento actual del DMF.

Fig.3: Tratamientos para DMF que han sido presentados como beneficiosos.



Sherman RA. Stump and phantom limb pain. Neurol Clin 1989;7:253

Tabla 3: Tratamiento DMF.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	Opioides
	Antidepresivos
	Bloqueantes NMDA
	Anestésicos locales
	Anticonvulsivantes
	Otros fármacos: Antagonistas sust. P Calcitonina Baclofeno AINEs y analgésicos convencionales
TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO	Terapias físicas: TENS Otras técnicas físicas
	Técnicas invasivas: Estimulación eléctrica medular Estimulación cerebral profunda Técnicas neuroquirúrgicas
	Técnicas psicológicas

## A) TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

### 1. Opioides.

Clásicamente se ha considerado a los opiáceos fármacos idóneos en el tratamiento del dolor agudo y se han empleado con diferente éxito en pacientes con dolor neuropático. Debido a su mecanismo de acción, los opiáceos son particularmente eficaces en el dolor con importante componente inflamatorio y en el dolor canceroso, pero son menos eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. A pesar de esta controversia, desde 1998 se han publicado 5 ensayos clínicos estudios clínicos aleatorizados y controlados doble ciego sobre opiáceos en el dolor neuropático que han demostrado efectos positivos con morfina, oxicodona y tramadol<sup>53,20</sup>.

Los opiáceos actúan principalmente a través de cuatro mecanismos:

- a) Inhibición de los canales de  $Ca^{++}$ .
- b) Inhibición de la adenilciclase.
- c) Hiperpolarización por entrada de  $K^+$  en las neuronas.
- d) Reducen la liberación presináptica de GABA.

Debido a este amplio mecanismo de acción se han utilizado en distintos tipos de dolor. Sin embargo ha sido en el tratamiento de la sensibilización periférica donde resultan más eficaces.

Dentro de los *opioides menores* la codeína y dehidrocodeína se utilizan poco por su escaso poder analgésico y estreñimiento como efecto secundario. El opioide menor que más se emplea en el tratamiento del dolor neuropático es el tramadol, con dosis de inicio de 50 mg cada 8-12 horas.

Dentro de los *opioides mayores* la morfina de liberación normal está indicada para titular dosis, cuando no se sabe cómo va a responder el paciente a los opiáceos y como medicación de rescate. La morfina de liberación sostenida se prescribe como analgésico de mantenimiento. Tiene un efecto retardado y una larga duración de acción, y se emplea a dosis de 10mg cada 8-12 horas. La metadona puede ser útil en algunos casos de dolor neuropático como analgésico de mantenimiento, pero tiene una prolongada vida media de eliminación y por tanto un efecto acumulativo, que en ancianos puede provocar un aumento de efectos secundarios. Las dosis recomendadas son de 10mg/8 horas.

Por vía transdérmica existen dos fármacos que producen una liberación sostenida y una duración analgésica de 72 horas: la buprenorfina, que se emplea a dosis de 35, 52.5 y 70  $\mu\text{gr/h}$ , y el fentanilo, que se administra con dosis iniciales de 12.5 a 25  $\mu\text{gr/h}$ .

## 2. Antidepresivos.

La utilidad de los antidepresivos en el tratamiento de muchos trastornos dolorosos ha sido ampliamente reconocida en la literatura<sup>54</sup>. Clásicamente, estos fármacos se han utilizado también para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático de diferentes tipos (postherpético, diabético, neurálgias, etc.), y existe bastante consenso respecto a su efectividad en este tipo de dolor. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel de la sinapsis, y por tanto, al aumentar estos neurotransmisores en los sistemas noradrenérgicos inhibidores descendentes (meso-ponto-bulbo-espinales), se potencia la inhibición de la respuesta dolorosa. Además, actúan a nivel cortical sobre el componente psicológico del dolor, de modo que si hay depresión acompañante al cuadro de dolor crónico, el alivio de este factor contribuye a la mejoría del paciente, mejorando de este modo su calidad de vida.

Por último, se ha demostrado que administrados de forma crónica, aumentan tanto el número de receptores opioides como los niveles de péptidos opioides, facilitando la analgesia por morfina<sup>55</sup>.

Distinguimos dos tipos:

- Antidepresivos tricíclicos: como las aminas secundarias (*nortriptilina* y *desipramina*) que inhiben la recaptación de norepinefrina y las aminas primarias (*amitriptilina* e *imipramina*) que inhiben la recaptación de norepinefrina y serotonina.

La AMITRIPTILINA ha sido el fármaco antidepresivo mejor estudiado de los que se utilizan en el tratamiento del dolor. Varios estudios han demostrado recientemente, que produce una acción antinociceptiva periférica, además de sus efectos centrales sobre las vías serotoninérgicas<sup>56</sup>. La dosis de inicio es de 10-25 mg/día y se obtiene una respuesta terapéutica entre 1 y 4 semanas. Posteriormente se aumenta progresivamente la dosis de manera individualizada, ya que existe gran variabilidad en la dosis que requiere cada paciente. Los efectos indeseables que pueden aparecer con estos fármacos son, por un lado los anticolinérgicos, como sequedad de boca, íleo paralítico y delirio, pero además pueden aparecer hipotensión ortostática, sedación, disfunción sexual, sobre todo en hombres y aumento de peso, sobre todo en mujeres. Otros efectos menos frecuentes son temblor fino, ansiedad, insomnio y parkinsonismo.

McQuay y cols<sup>57</sup> realizaron una revisión sistemática de todos los estudios aleatorizados y controlados sobre antidepresivos en el tratamiento del dolor neuropático que constataron su eficacia. Basándose en este metaanálisis concluyeron que, en comparación con placebo, de cada 100 pacientes con dolor neuropático que reciban

tratamiento con antidepresivos, 30 obtendrán un alivio del dolor superior al 50%, 30 presentarán reacciones adversas menores y solo 4 deberán suspender el tratamiento por efectos adversos mayores. Sin embargo, no apreciaron diferencias significativas en la eficacia entre los diferentes tipos de antidepresivos. Watson y cols<sup>58</sup> compararon amitriptilina y nortriptilina y observaron que ambas eran igualmente eficaces, aunque notificaron menos efectos secundarios con nortriptilina.

- Inhibidores selectivos de la serotonina (FLUOXETINA, PAROXETINA...): Los estudios controlados realizados han obtenido resultados discrepantes, aunque algunos demostraron efectos beneficiosos de la paroxetina en la neuropatía diabética dolorosa. Sin embargo la fluoxetina, sertralina, trazodona y venlafaxina poseen datos negativos o poco claros.

### 3- Bloqueantes de los receptores NMDA.

El dolor provocado por estímulos como el frío, el calor, el tacto, fisiológicamente no dolorosos (alodinia) y la persistencia anormal del dolor tras estímulos dolorosos (hiperpatía), se cree que son debidos a la hiperactividad neuronal mediada por los aminoácidos excitatorios aspartato y glutamato, actuando sobre receptores NMDA existentes en la médula y el córtex cerebral. El tratamiento del dolor neuropático mediante el bloqueo de los receptores NMDA, no solo va a atenuar los síntomas de alodinia e hiperpatía, sino que además probablemente protege a las neuronas de los cambios permanentes que

están en la base del dolor neuropático. Actualmente disponemos de tres fármacos que bloquean de forma específica los receptores NMDA: la ketamina, el dextrometorfano y la memantina.

La ketamina es un antagonista de los receptores NMDA que se utiliza para inducir la anestesia disociativa. Para ello se utilizan dosis de 780mg administrados en 1 minuto. Para el tratamiento del dolor neuropático se da una dosis de prueba de 13 mg como dosis única y si se produce alivio del dolor se pasa a un tratamiento prolongado por vía subcutánea continua de 70 a 200mg/día. El inconveniente de este fármaco es la vía de administración intravenosa ó por infusión continua subcutánea y, sobre todo, los efectos secundarios frecuentes con: prurito e induración en la zona de inyección, náuseas, fatiga, malestar general, mareo, efectos simpaticomiméticos (hipertensión, taquicardia), efectos de la sedación y psicomimesis (estados disociativos y pesadillas). Como alternativa, en algunos casos se ha probado la vía oral para disminuir los efectos secundarios.

En diversos estudios con pacientes con dolor neuropático se han obtenido mejorías, sobre todo de la alodinia, la hiperalgesia y las "after-sensation", aunque también del dolor espontáneo. La mejoría se objetivó en pacientes con cuadros variados como neurálgia postherpética<sup>59</sup>, dolor neuropático periférico<sup>60</sup>, dolor orofacial<sup>61</sup>, dolor neuropático de origen central<sup>62</sup> y en dolor postamputación<sup>63,64</sup>. Stannard en un estudio con amputados con DMF, obtiene buenos resultados y sugiere la posibilidad de administrar el fármaco preoperatoriamente con el propósito de reducir los cambios estructurales neuronales que tienen como resultado la representación central de las experiencias dolorosas preamputación. Los resultados de Nikolajsen confirman la mejoría del dolor postamputación tanto a nivel del muñón como el DMF. En un estudio utilizando la vía oral a dosis de 90 a 200mg/día se objetivó disminución de los efectos secundarios<sup>65</sup>.

El dextrometorfano es un antitusígeno no opioide que bloquea los receptores NMDA cuya utilización resultaría interesante debido a que no tiene efectos psicomiméticos. Tiene además la ventaja de su administración por vía oral, sin embargo, en los estudios realizados no ha demostrado ser de utilidad analgésica en el dolor neuropático<sup>66,67</sup>.

La memantina es otro bloqueante de los receptores NMDA que se utiliza para el tratamiento del Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer, pero no ha mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento del dolor neuropático.

#### 4. Anestésicos locales:

En dolores rebeldes a otros tratamientos se han utilizado los anestésicos locales por vía sistémica. Han dado buenos resultados en la neuropatía diabética, las neurálgias del trigémino y postherpética y en el dolor central.

Se suele iniciar el tratamiento con lidocaína por vía endovenosa y en caso de buenos resultados puede pasarse a mexiletina vía oral. Por sus efectos secundarios están contraindicados en los trastornos de la conducción auriculoventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y epilepsia. Durante su administración se debe monitorizar la tensión arterial y el electrocardiograma.

En el dolor postamputación Wu<sup>68</sup> realizó un ensayo randomizado doble ciego con placebo, utilizando lidocaina y morfina intravenosa; concluyendo que, ambos fármacos se mostraban eficaces en el tratamiento del dolor de muñón postamputación, pero en el DMF solo se mostró eficaz el tratamiento con morfina.

Estudios recientes han utilizado parches de lidocaína 5% tópica en el tratamiento de distintos cuadros de dolor neuropático. Existen dos ensayos

clínicos doble ciego y randomizados que obtienen alivio del dolor en pacientes con neurálgia postherpética<sup>69,70</sup> y además se han obtenido efectos beneficiosos en otras patologías incluyendo neuropatía diabética, síndrome del dolor regional complejo tipo I, dolor postmastectomía y dolor del muñón postamputación. Esta nueva vía de administración simplifica el tratamiento además de carecer de efectos secundarios sistémicos .

#### 5. Anticonvulsivantes:

El termino “anticonvulsivante” es un nombre inespecífico para una serie de compuestos que fueron originalmente introducidos para el tratamiento de los ataques epilépticos, pero que poseen una variedad de mecanismos de acción. Además de sus propiedades antiepilépticas, estos fármacos han sido utilizados para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, trastornos motores y determinados tipos de dolor crónico, y más concretamente el dolor neuropático<sup>71</sup>.

Existen notables similitudes entre los mecanismos fisiopatológicos y bioquímicos que se han observado en la epilepsia y el dolor neuropático. El proceso fisiopatológico subyacente al fenómeno de wind-up causado por la lesión nerviosa y la activación de las neuronas del hipocampo en la epilepsia son increíblemente similares. Ambos ocurren, en parte, por activación de los receptores NMDA, entre otros mecanismos. También la susceptibilidad de las neuronas primarias aferentes y de transmisión, a los efectos del bloqueo de los canales del sodio en los modelos del dolor neuropático, es parecida a la que ocurre en los modelos de epilepsia. A la luz de estas similitudes no es sorprendente que los agentes anticonvulsivantes puedan utilizarse en el dolor neuropático<sup>72</sup>. Básicamente, se asume que la reducción de la actividad nerviosa excitadora y la activación de las vías inhibitorias podrían ser útiles en disminuir



las manifestaciones del dolor neuropático. En este sentido, la reducción de la actividad de los canales del sodio voltaje-dependientes o la activación del tono gabérgico, podrían ser mecanismos útiles para explicar los efectos analgésicos de los antiepilépticos<sup>73</sup>.

Los fármacos antiepilépticos (FAEs), han demostrado su utilidad sobre todo en el tratamiento del dolor neuropático que cursa con descargas, paroxismos y crisis lancinantes. Producen poca modificación del dolor continuo, y sin embargo reducen parte de la hiperalgesia o alodinia. Se pueden emplear como agentes únicos o combinados con otros fármacos como antidepresivos, analgésicos u opioides.

### CARBAMACEPINA

El mecanismo de acción de la carbamacepina es por reducción de la actividad neuronal. Interfiere en la activación de los canales de sodio, reduciendo así los estados de hiperexcitabilidad que facilitarían las descargas neuronales masivas que acaban produciendo el dolor. Además, la carbamacepina puede reducir adicionalmente la propagación del estímulo generado en el foco hiperexcitable.

Tras su administración oral se absorbe lenta y erráticamente y las dosis más altas se absorben más lentamente, por lo que se aconseja partir la dosis total en varias tomas al día. La dosis inicial suele ser de 100mg/día y cada dos días se incrementa 100mg hasta un máximo de 1200mg. La dosis debe ser individualizada y no se debe considerar ineficaz hasta pasadas 3-4 semanas, ya que puede pasar este tiempo hasta alcanzar niveles terapéuticos.

Su efectividad en la neuralgia del trigémino está ampliamente demostrada en ensayos clínicos<sup>74</sup>, con una mejoría del dolor en el 70 % de los

pacientes, por lo que actualmente es tratamiento de elección en esta patología. El *Número de pacientes necesarios a tratar* (NNT: número de pacientes que es necesario tratar con un fármaco para obtener un determinado grado de alivio del dolor) de la carbamacepina en la neurálgia del trigémino es de 2,6 y el "*Número necesario para dañar*" (NNH: número de pacientes tratados con un agente antes de que alguno experimente efectos adversos) es de 3,4 para efectos secundarios menores y de 24 para mayores. También se han realizado ensayos clínicos para el tratamiento de la neuropatía diabética, siendo el NNT de 3,3 en un ensayo y en otro no se obtuvieron diferencias significativas con el placebo. En un estudio para el dolor neuropático central, la carbamacepina se mostró menos eficaz que la amitriptilina y no presentó diferencias significativas con el placebo<sup>75</sup>.

Los efectos secundarios, suelen aparecer leves al inicio (náuseas, cefalea, mareo diplopia), pero pueden empeorar al aumentar la dosis. También puede producir alteraciones del movimiento, ataxia, síntomas anticolinérgicos, reacciones de hipersensibilidad como exantemas y afectación de la médula ósea. Un 5-20% de pacientes tienen que abandonar el tratamiento por efectos secundarios, que son especialmente importantes en los ancianos. Durante el tratamiento se deben hacer determinaciones periódicas de niveles plasmáticos del fármaco y analíticas de sangre para control de leucocitos y transaminasas.

Por su actividad inductora enzimática presenta interacciones con anticonceptivos orales, haloperidol, ciclosporina, anticoagulantes orales y otros antiepilépticos.

## FENITOINA

La fenitoina ejerce su efecto estabilizador de membrana por bloqueo de los canales de sodio, reduciendo así la excitabilidad neuronal de las fibras

del dolor. Este efecto se evidencia tanto a nivel de sistema nervioso periférico, donde inhibe la producción de potenciales ectópicos, como en el sistema nervioso central, donde reduce la hiperexcitabilidad neuronal presente en los estados de dolor neurogénico<sup>76</sup>.

Las dosis usuales para alcanzar los niveles terapéuticos son de 300-400mg/día y se alcanzan en unas tres semanas. Si no se produce alivio del dolor se suele abandonar el tratamiento, debido a que dosis mayores solo conducen a toxicidad.

Puede aparecer nistagmo, disartria, alteraciones de la coordinación motora, ataxia, diplopia, náuseas, somnolencia, alteraciones mentales, encefalopatía, coma y convulsiones.

Se han realizado dos ensayos clínicos randomizados y doble ciego para la utilidad de la fenitoina en la neuropatía diabética, concluyendo uno de ellos<sup>77</sup> que supera al placebo con una NNT de 2.1, pero en el otro resultó ser inefectiva<sup>78</sup>. Actualmente está siendo sustituida por fármacos como la carbamacepina, oxcarbacepina y lamotrigina.

## VALPROATO SODICO

Su mecanismo de acción se basa en un aumento del GABA en el cerebro y en una prolongación de la fase de repolarización de los canales de sodio voltaje dependientes. Es un fármaco bien tolerado, aunque al principio puede ocasionar trastornos gastrointestinales por lo que se recomienda instauración gradual. Mientras se ha mostrado claramente efectivo en el tratamiento de las epilepsias primarias generalizadas, los ensayos clínicos realizados para evaluar su eficacia en el dolor neuropático, no han conseguido encontrar diferencias entre el alivio del dolor con el valproato y el placebo a dosis entre 600 y 2400mg/día<sup>79</sup>.

## LAMOTRIGINA

Es uno de los antiepilépticos más modernos. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes y la supresión de la liberación presináptica de glutamato.

La lamotrigina ha demostrado su eficacia en la neurálgia del trigémino<sup>80</sup> en un ensayo clínico con NNT de 2.1, en el dolor central tras accidente vascular cerebral (AVC)<sup>81</sup> y en neuropatía asociada a VIH<sup>82</sup>. Sin embargo, la utilización de este fármaco está limitada por sus efectos adversos como: mareo, ataxia, estreñimiento, náuseas, somnolencia y diplopia, que aumentan con dosis altas.

## TOPIRAMATO

Es otro de los antiepilépticos de nueva generación y su capacidad analgésica en el dolor neuropático se basa la modulación de canales de sodio voltaje-dependientes, bloqueo de la actividad excitatoria del glutamato través del bloqueo de los receptores AMPA y kaínico, y bloqueo de los canales de calcio voltaje-dependientes.

En un ensayo clínico sobre neuropatía diabética<sup>83</sup>, ha mostrado efectividad para alivio del dolor a dosis hasta 400mg/día, sin embargo otros estudios muestran resultados contradictorios y su efectividad en otros tipos de dolor neuropático está poco estudiada.

Tiene pocas interacciones farmacológicas, y las únicas relevantes se producen con otros anticonvulsivantes. Puede producir como efectos indeseables: mareos, ataxia, somnolencia, sedación, vértigo parestesias, formación de cálculos renales y disminución de peso.

## OXCARBACEPINA

Es un cetanoálogo de la carbamacepina que actúa inhibiendo los canales de sodio voltaje-dependientes. Se ha demostrado que tiene una eficacia similar a la de la carbamacepina en el manejo de la epilepsia, pero con mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios. Existen algunos estudios que mostraron efectividad en el tratamiento de la neuralgia del trigémino<sup>84</sup>, pero no ensayos clínicos controlados.

## CLONACEPAM

Por su estructura química es una benzodiazepina cuya indicación principal es la epilepsia. Aunque también se ha utilizado en el dolor neuropático, su utilidad es mucho menor a la de otros antiepilépticos. Su evidencia de utilidad en analgesia es muy limitada por falta de ensayos clínicos y se presume que su efecto terapéutico en estados dolorosos no se debería a un efecto analgésico propiamente dicho, sino a sus propiedades ansiolíticas y relajantes musculares. El mecanismo por el cual ejerce estos efectos es la potenciación de la neurotransmisión inhibitoria gabérgica, actuando sobre el receptor GABA.

Como efectos adversos puede producir sedación, confusión e hipotensión, lo que limita su utilización en ancianos. Se inicia con dosis de 0,5mg/día y se puede aumentar hasta 4mg/día.

## GABAPENTINA

La gabapentina pertenece a los antiepilépticos de segunda generación, denominación que reúne a un grupo de fármacos que son, en general, mejor tolerados que los tradicionales (carbamacepina, fenitoina...) y su manejo de

concentraciones plasmáticas genera menos dificultades. Se ha utilizado como terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria y se ha demostrado que posee un buen perfil de seguridad en esta indicación. Al igual que otros antiepilépticos, la gabapentina también se ha utilizado para el tratamiento del dolor neuropático <sup>85</sup>. Por ser éste el fármaco objeto del presente estudio será analizado con mayor amplitud posteriormente.

## 5. Otros fármacos:

### *Antagonistas de la sustancia P:*

La sustancia P es un péptido que se localiza en las fibras amielínicas C en donde actúa como mediador de la transmisión nociceptiva. Hay dos tipos de antagonistas: los antagonistas de los receptores P, que están en fase de investigación y los depletores de la sustancia P, como la CAPSAICINA.

La capsaicina es un alcaloide extraído de las guindillas que se aplica tópicamente en forma de crema al 0,025% o al 0,075%, tres o 4 veces al día. Actúa en dos fases, primero estimula las fibras C amielínicas, produciendo una sensación de escozor y calor y posteriormente, las depleciona de sustancia P.

Esta especialmente indicada en los dolores neuropáticos que cursan con hiperalgesia como la neurálgia postherpética, dolor postmastectomía y neurálgia del trigémino. Como efectos secundarios pueden aparecer al principio del tratamiento, sensación de calor y escozor con enrojecimiento y hasta quemadura. Aparecen de forma localizada en el punto de aplicación y desaparecen en 3 o 4 días.

La utilidad analgésica de la crema de capsaicina se ha demostrado en la neuropatía diabética y en la neuralgia postherpética.

Recientemente se ha desarrollado un isómero de la capsaicina, la civamida, con mayor potencia depletora.

*Calcitonina:*

Es una hormona implicada en la homeostasis del calcio, y se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget y en el dolor debido a metástasis óseas. El mecanismo por el que se produce alivio del dolor no está aclarado aunque parece que podría actuar a nivel de los receptores opioides o en los sistemas serotoninérgicos en el sistema nervioso central.

Se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento del miembro fantasma doloroso por vía intravascular<sup>86</sup>, aunque no parece eficaz para el dolor neuropático cuando se administra vía intranasal.

*Baclofeno:*

Es una antagonista GABA utilizado en el tratamiento de la espasticidad que ha demostrado ser útil en el tratamiento del dolor neuropático, especialmente en la neurálgia postherpética. El mecanismo de acción analgésica exacto no se conoce, aunque es probable que aumente la actividad inhibitoria interrumpiendo la cascada de fenómenos neurales en los que se basa el dolor neuropático.

*AINES y analgésicos convencionales:*

Algunos analgésicos (paracetamol, metamizol) o AINES (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, ketorolaco, celecoxib...) se han utilizado en determinados tipos de dolor neuropático en momentos puntuales, pero no son de primera elección por su poca utilidad. Son pocos los ensayos clínicos realizados hasta la fecha que evalúen la eficacia de los AINE en el dolor

neuropático y sus resultados son contradictorios. Se ha descrito una cierta eficacia de ibuprofeno o sulindaco orales en la neuropatía diabética dolorosa y también del ácido acetil salicílico/éster dietílico tópicos en la neuralgia postherpética<sup>87</sup>.

## B) TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

### 1.-Terapias físicas.

#### *ESTIMULACION ELECTRICA TRANSCUTANEA (TENS)*

El TENS es una técnica analgésica basada en la aplicación local de impulsos eléctricos originados en un generador, y transmitidos a la superficie de la piel mediante unos electrodos. Su mecanismo de acción se basa en la teoría de la puerta medular descrita por Melzak y Wall en 1965.

La estimulación de las fibras A-beta, responsables de la percepción de la vibración y el tacto, bloquea la transmisión de las fibras A-gamma y fibras C, produciendo una inhibición del estímulo doloroso, e impidiendo que llegue a centros superiores como el tálamo o el área cortical somestésica.

La intensidad de la corriente puede variar entre 0 y 100mA y la cantidad de impulsos por segundo puede ser de baja frecuencia (1 a 10Hz) o alta frecuencia (40 a 100Hz). La amplitud de la onda varía de 50 a 500 microsegundos. Estos tres parámetros pueden ser variados hasta conseguir la combinación adecuada a cada paciente<sup>88</sup>.

El TENS se utiliza, generalmente, asociado a otros tratamientos dada la ventaja de su posibilidad de utilización domiciliaria, existiendo estudios que apoyan su utilidad en el tratamiento del dolor neuropático y en concreto en el postamputación y DMF<sup>89,90,91,54</sup>. En una revisión sobre la eficacia de diferentes



tratamientos en pacientes afectados de dolor postamputación, de 21 enfermos que empezaron el tratamiento con TENS, 16 (76%) aún lo seguían utilizando diariamente a los dos años de seguimiento porque encontraban suficiente alivio<sup>92</sup>. Se han publicado dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados con buenos resultados<sup>93,94</sup>.

En general es una técnica sencilla y bien tolerada. Pueden producirse reacciones alérgicas locales (al esparadrapo o gel), quemaduras o reacciones de vasodilatación. Su única contraindicación son los marcapasos cardiacos.

### *OTRAS TECNICAS FISICAS*

La fisioterapia tiene una importancia capital en todos los amputados desde la fase postoperatoria precoz hasta completar la protetización. En la fase aguda tras la amputación, la compresión (vendajes), la movilización precoz y la insensibilización del muñón puede disminuir el edema y el dolor y ayudar al amputado a recuperar la sensación de control corporal ante la nueva situación.

En relación con la analgesia, la estimulación repetida del nervio se ha mostrado útil en algunos pacientes al provocar una tolerancia progresiva del muñón al roce y la presión, así como un posible efecto desbridante de adherencias. Se puede practicar con percusión local (golpeteo), vibración, masaje y aplicación de crioterapia.

Como técnicas de electroterapia, además del TENS, se han mostrado útiles en el dolor postamputación :

- *Ultrasonidos*: su acción analgésica en el dolor neuropático es mediante un efecto de cavitación y flujos acústicos que producen una estimulación de las fibras A-beta.

Los ultrasonidos pueden aplicarse directamente, introducir transcutáneamente determinadas sustancias (sonoforesis con corticoides, capsaicina...) o aplicarse a nivel subacuático.

- *Iontoforesis*: consiste en la administración de medicamentos por vía transdérmica mediante el paso de una corriente continua. Puede utilizarse con AINEs, corticoides o anestésicos locales

## 2.- Técnicas invasivas.

### *ESTIMULACION ELECTRICA MEDULAR*

En 1967 Shealy, basándose en la teoría de la puerta de entrada, realizó los primeros implantes de electrodos en el espacio epidural posterior del raquis para tratamiento del dolor crónico. Su mecanismo de acción aun hoy es desconocido. La estimulación se efectúa a nivel de los cordones posteriores y parece que el objetivo a alcanzar es la sustancia gelatinosa, para estimular a las neuronas SG que inhiben la transmisión del impulso nociceptivo a cargo de las células T (transmisoras).

La técnica consiste en colocar unos electrodos en el espacio epidural que van conectados a un generador de impulsos, cuya activación produce parestesias de distribución metamérica que deben coincidir, lo mas posible, con la zona dolorosa a tratar. Inicialmente se coloca un estimulador externo provisional y, si es efectivo, se sustituye por otro implantado que el médico controlará mediante un ordenador externo que trasmite por radiofrecuencia los parámetros de estimulación.

El DMF es una de las modalidades de dolor neuropático en que está indicada la estimulación eléctrica medular<sup>17,95</sup> como alternativa ante el

fracaso de otras terapias<sup>96</sup>, aunque con resultados contradictorios en la literatura.

#### *ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA Y DEL CORTEX MOTOR*

La Estimulación Cerebral Profunda consiste en la implantación de electrodos mediante cirugía estereotáxica sobre un punto elegido, dependiendo de la etiología del dolor. En el caso del dolor neuropático se utilizan los núcleos talámicos. La Estimulación Crónica del Cortex Motor, también ha sido utilizada con éxito en algunos casos en el dolor de miembro fantasma<sup>97</sup>.

#### *TECNICAS NEUROQUIRURGICAS*

Desafortunadamente, en ocasiones todo el arsenal terapéutico que hemos expuesto, no consigue un adecuado control del dolor postamputación, obligándonos a buscar nuevas alternativas de tratamiento. La cirugía entra en juego en estos casos, aunque la literatura aconseja agotar todas las alternativas farmacológicas y medidas conservadoras antes de decidirse por la cirugía, ya que los buenos resultados no están garantizados.

El DREZ (Dorsal Root Entry Zone) consiste en practicar una lesión mediante radiofrecuencia en la zona de entrada de la raíz posterior a la médula en los segmentos correspondientes al dolor<sup>98</sup>. Así se destruyen selectivamente las células de la médula espinal que reciben información de los nervios sensoriales (sustancia gelatinosa de Rolando), pero no las raíces posteriores ni las vías de transmisión medular. Sus principales indicaciones son: dolor por avulsión del plexo braquial, neuralgia postherpética dorsal y dolor de miembro fantasma. El efecto adverso más grave es la paraparesia espástica y es posible la desaparición del efecto con el paso del tiempo.

Otras técnicas neuroquirúrgicas como la rizotomía (interrupción de las raíces posteriores), la cordotomía (interrupción del fascículo espinotalámico) y la talamotomía esterotáxica, son opciones menos utilizadas, puesto que los resultados a largo plazo no parecen buenos y las series se limitan a casuística aislada.

En caso de coexistir DMF con muñón doloroso, también se realiza cirugía de revisión del muñón para exéresis de posibles neuromas y anastomosis centro-central<sup>99</sup>, aunque estas técnicas proporcionan alivio a nivel del muñón pero no aportan grandes mejoras en la sensación fantasma y el DMF.

### 3.-Técnicas psicológicas.

Aunque la amputación es beneficiosa desde el punto de vista médico, la pérdida del miembro puede tener un impacto importante en el enfermo desde el punto de vista psicológico y puede repercutir ampliamente en su calidad de vida. Van der Schans<sup>100</sup> encontró que los amputados con DMF alcanzaban peor calidad de vida que los que no presentaban este tipo de dolor. Pero además la presencia de un dolor crónico predispone a trastornos psicológicos, por lo que es importante un apoyo al paciente en este sentido, que debe comenzar, si es posible, incluso antes de la amputación, informándole de las sensaciones que puede experimentar posteriormente, las posibles complicaciones y el proceso de rehabilitación. Muraoka<sup>101</sup> propone que la terapia del DMF debe ser una combinación de varias técnicas, pero incluyendo apoyo psicológico o psiquiátrico como parte integral del tratamiento.

Se han utilizado multitud de técnicas psicológicas para el tratamiento del dolor postamputación, incluyendo hipnosis, biofeedback, terapias cognitivas, terapias de conducta y grupos de apoyo. Todos ellos son habitualmente muy útiles porque facilitan la adaptación al cambio de imagen corporal, al dolor crónico y a factores estresantes como la angustia o la pena.

#### 1.4.7.- Gabapentina

La gabapentina fue comercializada en Estados Unidos en 1993 como terapia antiepiléptica añadida en adultos con crisis parciales simples o con crisis secundariamente generalizadas. Fue uno de los tres primeros fármacos aprobados por la FDA como antiepilépticos en la década de los 90<sup>102</sup>.

Al igual que otros fármacos, tras ser aprobada como antiepiléptico, ha sido utilizada para otras indicaciones distintas a la epilepsia, desde la profilaxis de la migraña<sup>103</sup>, hasta la enfermedad de Parkinson<sup>104</sup>.

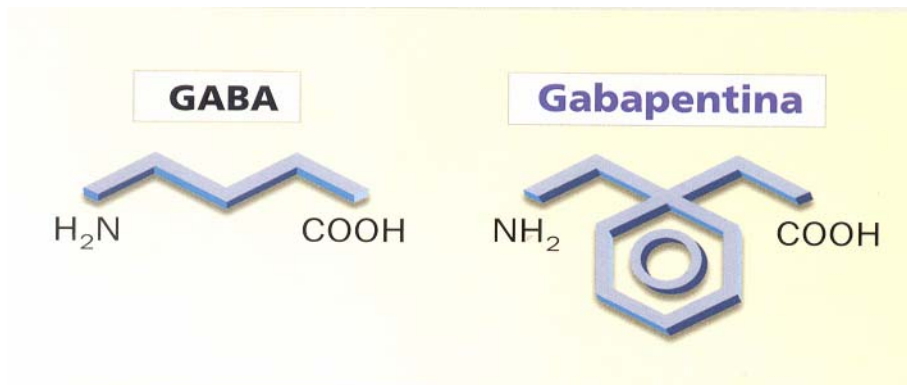
En el año 1995, Mellick publica los resultados favorables de cinco casos de pacientes con dolor neuropático tipo Distrofia Simpático Refleja con gabapentina<sup>105</sup>. A partir de ese momento los trabajos de resultados clínicos preliminares con gabapentina se multiplicaron y pronto se empiezan a conocer algunos resultados de trabajos experimentales en el control del dolor neuropático mediante el uso de este fármaco. En el año 2001 es reconocida su indicación para tratamiento del dolor neuropático.

##### 1.4.7.1.- Estructura química y mecanismo de acción<sup>106</sup>.

Gabapentina es un aminoácido que se describe como ácido 1-(aminometil) ciclohexanoacético. Su fórmula empírica es  $C_9H_{17}NO_2$ . Es un sólido cristalino de color blanquecino y soluble en agua y soluciones ácidas y básicas (Fig. 4).

La gabapentina fue diseñada como un análogo estructural del neurotransmisor inhibitor ácido gamma-amino butírico (GABA). La intención fue crear un compuesto lipofílico que, a diferencia del GABA fuera capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y de imitar sus acciones en el cerebro.

Fig. 4: Estructura molecular de la gabapentina.



Reproducido con permiso de Grupo Pfizer

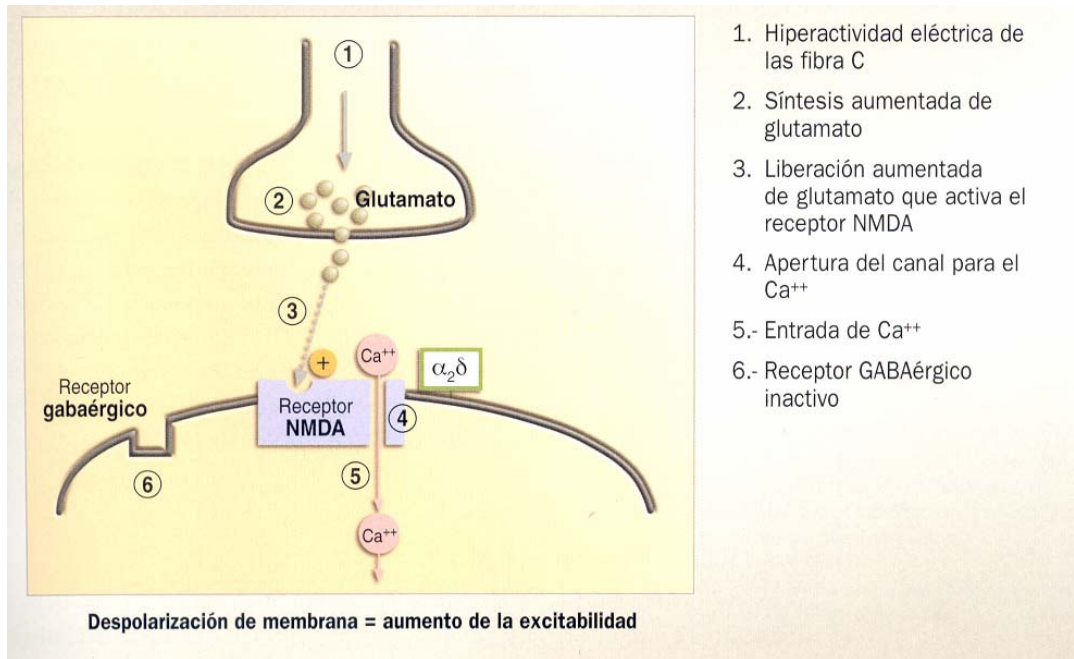
Aunque el mecanismo por el que la gabapentina controla las crisis epilépticas no es del todo conocido, se han obtenido datos *in vitro* con ratas, que revelan un nuevo locus de unión peptídico en regiones del cerebro asociadas a la actividad de las crisis, como el neocórtex y el hipocampo, que pudieran estar relacionadas con la actividad anticonvulsivante de la gabapentina.

Respecto a las propiedades analgésicas de la gabapentina, se ha comprobado en estudios preclínicos, que una vez atraviesa la barrera hematoencefálica se coloca en los estratos superficiales del asta posterior de la médula donde ejerce su acción a través de dos mecanismos (Fig.5 y 6):

- a) Produce una activación de la GAD (ácido glutámico descarboxilasa), enzima que sintetiza el GABA a partir del ácido glutámico, favoreciendo la síntesis de GABA y disminuyendo el glutamato. En la membrana postsináptica, el receptor del GABA posee un canal para el ión cloro, que se abre al unirse el GABA, aumentando los niveles de cloro intracelular

favoreciendo una hiperpolarización. El efecto se traduciría en un aumento del umbral del dolor y por tanto en una disminución del dolor (analgesia).

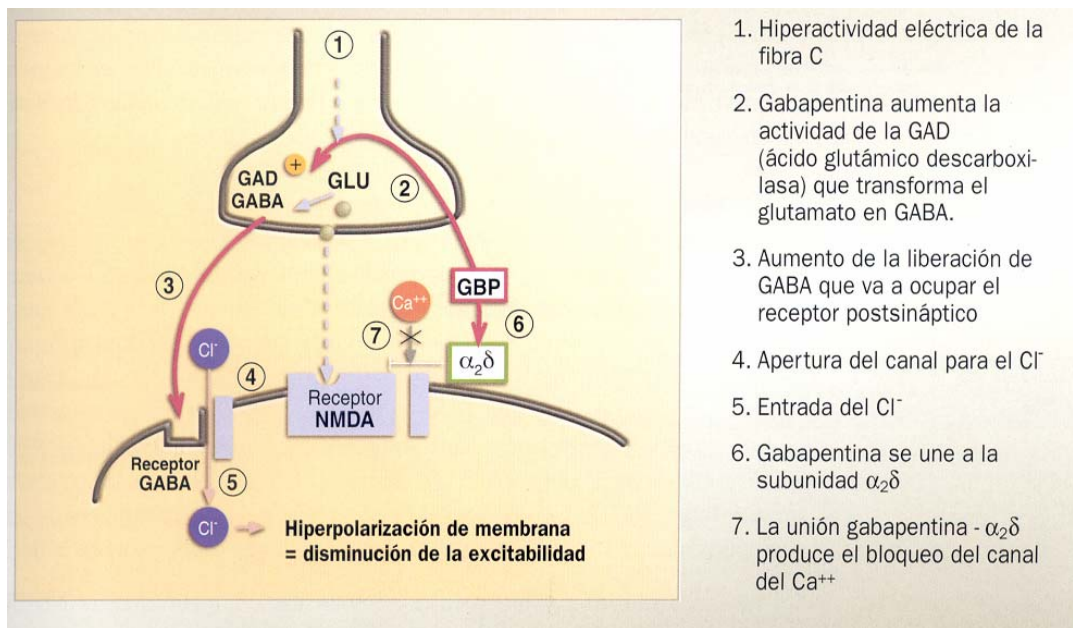
Fig. 5.- Mecanismos fisiopatológicos dolor neuropático.



Reproducido con permiso de Grupo Pfizer

- b) La gabapentina posee gran afinidad para unirse a la subunidad proteica  $\alpha_2\delta$  de los canales de calcio ligados al receptor NMDA. Esta unión supone un obstáculo a la penetración de iones calcio al interior de la célula, y favorece la disminución de los fenómenos de despolarización y transmisión de estímulos en el dolor neuropático. Consecuencia de todo ello hay un descenso global de la excitabilidad neuronal.

Fig.6: Situación tras la administración de gabapentina.



Reproducido con permiso de Grupo Pfizer

Además, se ha demostrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de serotonina durante el tratamiento con gabapentina y se ha propuesto que podría estimular la transmisión serotoninérgica. Existen estudios in vitro en que se demuestra una disminución de la liberación de noradrenalina y un aumento de serotonina en el córtex cerebral de la rata. Estos efectos podrían contribuir a su acción analgésica.

#### 1.4.7.2.- Farmacocinética, metabolismo e interacciones.

Tras su administración oral se absorbe rápidamente alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 2 ó 3 horas. Se ha demostrado que los alimentos no producen efecto sobre la farmacocinética de la gabapentina, pudiéndose administrar con las comidas. Su eliminación es tan solo por excreción renal.



La gabapentina no se metaboliza y no induce enzimas hepáticas, por lo que no interacciona con fármacos de metabolización hepática.

No se han observado interacciones significativas entre gabapentina y los FAEs habituales, lo que supone una ventaja frente a ellos (Tabla 4), ni con los anticonceptivos orales. Solo se ha de tener en cuenta no administrarla a la vez que antiácidos que contengan magnesio y aluminio, puesto que reducen su biodisponibilidad. Bastará con administrar la gabapentina dos horas después del antiácido<sup>107</sup>.

Tabla 4: Interacciones farmacocinéticas de los FAEs más utilizados.

<b>GABAPENTINA</b>	<b>LAMOTRIGINA</b>	<b>TOPIRAMATO</b>	<b>CARBAMAZEPINA</b>	<b>AC. VALPROICO</b>
<b>NO</b>	Carbamazepina Primidona Fenobarbitona Fenitoína Lamotrigina Ac. Valproico	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital* Primidona*	Carbamazepina Etosuximida Fenitoína Ac. Valproico	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína
		<b>FENITOÍNA</b>	<b>CLONAZEPAM</b>	<b>TIAGABINA</b>
		Carbamazepina Fenobarbital Diazepam Etosuximida Ac. Valproico	Hidantoína Carbamazepina Fenitoína Primidona Ac. Valproico	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona

(\*) no estudiados

Reproducido con permiso de Grupo Pfizer

#### 1.4.7.3.- Posología y administración

El rango de dosis eficaz de la gabapentina es de 900 a 3600 mg/día repartidos en tres tomas al día, pero para evitar la aparición de efectos indeseables al inicio del tratamiento se aconseja alcanzar la dosis terapéutica según la titulación que muestra la tabla 5.

Tabla 5: Pauta posología gabapentina.

DOSIS	Día 1	Día 2	Día 3	Sucesivos en caso de no respuesta al Tto.
900 mg	300 mg 1 vez/día	300mg 2 veces/día	300mg 3 veces/día	Incrementar dosis en 300mg titulando hasta respuesta.

La administración es vía oral con o sin comida, ya que los alimentos no modifican su absorción.

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con la función renal alterada según la tabla 6.

Tabla 6: Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Función renal Aclaración de creatinina (ml/min)	Rango de la dosis diaria total (mg/día)
>80	900 - 3600 mg
50 - 79	600 - 1800 mg
30 - 49	300 - 900 mg
15 - 29	150 - 600 mg
<15	150 - 300 mg

#### 1.4.7.4.- Tolerabilidad.

En general la gabapentina es un fármaco bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son leves y no suelen obligar a retirar la medicación. Se ha observado: somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmo, temblor y diplopia. Con menos frecuencia aparecen: aumento de peso, dispepsia, nerviosismo, disartria, amnesia, rinitis, faringitis y ambliopía. Y en muy raras ocasiones: pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones glucosa sanguínea en diabéticos y pruebas de la función hepática alteradas.

#### 1.4.7.5- Estudios clínicos.

Hasta la actualidad se han publicado diversos ensayos clínicos randomizados, doble ciego y controlados con placebo sobre la eficacia de la gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático de distintas etiologías:

- Polineuropatía diabética<sup>108,109,110</sup>
- Neurálgia postherpética<sup>111,112</sup>
- Síndrome de Guillain Barré<sup>113</sup>
- Dolor miembro fantasma postamputación<sup>114</sup>
- Lesionados medulares<sup>115</sup>
- Síndromes de dolor neuropático<sup>116</sup>

Además de estos ensayos clínicos, se han publicado numerosos estudios sobre gabapentina en distintos tipos de dolor como la neurálgia del trigémino<sup>117</sup>, eritromelálgia<sup>118</sup>, neurálgia del glossofaríngeo<sup>119</sup>, enfermedad de Paget<sup>120</sup>, vulvodinia<sup>121</sup>, lesionados medulares<sup>122</sup>, esclerosis múltiple<sup>123</sup>, dolor crónico postlaminectomía<sup>124</sup> y Distrofia Simpático Refleja, pero la mayoría son estudios observacionales con series cortas de pacientes o en los que la gabapentina se asocia a otros tratamientos, por lo que su validez es limitada.

Entre los estudios mejor diseñados destaca el de Backonja<sup>108</sup> que realizó un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, comparando la eficacia de gabapentina con placebo en 165 pacientes con neuropatía diabética. Con dosis de 1200 a 3600mg/día, tras 8 semanas de tratamiento, las puntuaciones diarias medias del dolor presentadas por los pacientes del grupo de gabapentina fueron significativamente inferiores a las indicadas por los pacientes del grupo placebo (3,9 frente a 5,1;  $p < 0.001$ ). Además hubo una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes y en las alteraciones del sueño de los mismos ( $p < 0,01$ ). Los acontecimientos adversos notificados fueron habitualmente, de intensidad leve o moderada y consistieron en mareo y somnolencia.

Siguiendo una metodología similar, Rowbotham<sup>111</sup> estudió la eficacia de gabapentina frente a placebo en una serie de 229 pacientes con neurálgia postherpética. Las dosis administradas fueron entre 900 y 3600mg/día. Valorados con la escala de McGill, los pacientes experimentaron una mejoría del 33 % en el grupo de gabapentina, frente a un 7% en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Además se objetivó una mejoría de la calidad de vida en los pacientes tratados con el fármaco a estudio. Los efectos adversos más frecuentes fueron: somnolencia, mareo, ataxia, edema periférico e infección.

El ensayo clínico de Serpell, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, utilizó un diseño novedoso, basado en los síntomas más que en los síndromes, con el objetivo de reflejar la realidad de la práctica clínica. Se incluyeron 305 pacientes con diagnóstico establecido de dolor neuropático y con dos al menos de los siguientes síntomas: alodinia, dolor quemante, dolor lancinante o hiperalgesia. La dosis se estableció entre 900 y 2400 mg/día y el tratamiento se mantuvo hasta 8 semanas. Al final del periodo de tratamiento el grupo de gabapentina mejoró sus puntuaciones respecto al dolor (tanto el EVA como el McGill) y la calidad de vida (SF-36). Los acontecimientos adversos, similares a otros estudios (mareo, somnolencia...) se consideraron leves.

Bone, en el año 2002 publica el único ensayo clínico sobre gabapentina en el tratamiento DMF postamputación. Es un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 19 pacientes con DMF establecido de al menos, 6 meses de duración postamputación. Concluyen que tras 6 semanas de tratamiento, gabapentina reduce el DMF postamputación, comparada con placebo.

Por último, la gabapentina también ha mostrado su efectividad en el tratamiento de la ansiedad como alternativa a las benzodiazepinas<sup>125</sup>. Se piensa

que el mecanismo es a través del aumento de las concentraciones de serotonina y se ha realizado un ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo con buenos resultados<sup>126</sup>.

Como resumen, la gabapentina a dosis entre 900 y 3600mg/día, reduce significativamente el dolor neuropático comparada con placebo, obteniéndose mejorías en el sueño, estado de ánimo y calidad de vida. En general su tolerabilidad y seguridad es excelente, lo que junto a la ausencia de interacciones medicamentosas, convierte a la gabapentina en una buena opción de tratamiento oral para pacientes con este tipo de dolor<sup>20,127</sup>.

## 2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

### 2.1.- Vicisitudes en el tratamiento del dolor neuropático.

Las enfermedades y síndromes que condicionan el dolor crónico afectan a millones de personas en todo el mundo y producen una enorme repercusión en los pacientes y en sus familiares, así como en el conjunto de la sociedad. El dolor crónico, no solo causa una sensación desagradable y reduce la calidad de vida, sino que además disminuye la capacidad laboral y aumenta la necesidad de cuidados médicos. De hecho, se estima que solo en Estados Unidos el coste anual de los procesos dolorosos asciende a 50.000 millones de dólares, incluidos los tratamientos, bajas laborales y pensiones<sup>128</sup>. Por todo ello, en los procesos crónicos, es importante considerar, a largo plazo el coste efectividad de los tratamientos.

Dentro de los síndromes de dolor crónico, el dolor neuropático, debido a su variada etiología y sus complejos mecanismos fisiopatológicos destaca por su difícil manejo, como puede deducirse después de la amplia gama de posibilidades terapéuticas que han sido expuestas con anterioridad.

La incidencia del dolor neuropático es esperable que aumente en los próximos años por dos razones. La primera por el envejecimiento de la población, ya que algunos de los síndromes de dolor neuropático son más frecuentes en pacientes añosos como la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética y el dolor postAVC. En segundo lugar, existe un aumento de supervivencia de patologías como el cáncer, infección por VIH, diabetes, traumatismos graves, amputaciones y otras enfermedades que pueden cursar con este tipo de dolor.

Pero además de un aumento de la prevalencia, Watson<sup>129</sup> destaca la escasa respuesta de este tipo de dolor a muchos de los tratamientos disponibles en la actualidad, tendiendo a la cronificación del dolor, por lo que propone la utilización de terapias más agresivas en fases tempranas estimulando la atención hacia una PREVENCIÓN del dolor neuropático.

## 2.2.- “Preemptive analgesia”

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que las lesiones tisulares producen cambios persistentes en el Sistema Nervioso central (SNC), que influyen en las respuestas a posteriores entradas aferentes (*Sensibilización central*). Además, estos cambios pueden contribuir al mantenimiento del dolor incluso cuando el estímulo lesional ha cesado o las lesiones periféricas han curado<sup>130</sup>, presentando respuestas exageradas y prolongadas de las neuronas en respuesta a estímulos aferentes normales (*Hiperexcitabilidad central*).

Del mismo modo, la incisión quirúrgica y las consiguientes noxas intraoperatorias pueden también inducir cambios en el funcionamiento de las neuronas del asta dorsal medular que contribuyen a realzar el dolor postoperatorio<sup>131</sup>.

El concepto de “Preemptive Analgesia” o analgesia preventiva fue descrito por Crile<sup>132</sup> a principios del siglo pasado basándose en observaciones clínicas. Crile abogaba por la utilización de bloqueos regionales junto a la anestesia general para prevenir la nocicepción intraoperatoria y las secuelas dolorosas provocadas por cambios en el SNC durante la cirugía. Años más tarde sería Wolf<sup>133</sup> quien mostró la existencia de un componente central en la hipersensibilidad dolorosa postlesional, mediante experimentación animal.

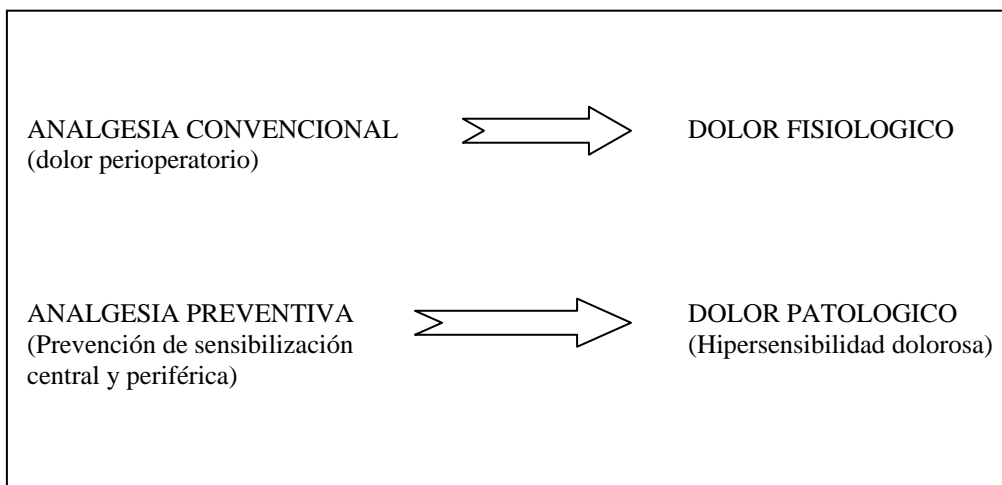
La analgesia preventiva se define como el tratamiento antinociceptivo que previene el establecimiento de procesamientos alterados de estímulos aferentes, que provocan una amplificación del dolor postoperatorio<sup>134</sup>.

Desde el principio, su definición ha sido motivo de controversia y ha variado en el tiempo, encontrando en la literatura tres conceptos diferentes:

- 1.- Tratamiento que comienza antes de la cirugía.
- 2.- Tratamiento que previene el establecimiento de sensibilización central causada por la lesión incisional (cubre solo el periodo de la cirugía).
- 3.- Tratamiento que previene el establecimiento de sensibilización central causada por la lesión incisional e inflamatoria de la cirugía (cubre el periodo de la cirugía y el postoperatorio inicial).

La principal diferencia con una analgesia perioperatoria tradicional es que, las pautas analgésicas convencionales van dirigidas al dolor “fisiológico” tras la cirugía, sin embargo la analgesia preventiva tiene como objetivo el dolor “patológico” (Fig. 7) que se establece según los mecanismos anteriormente comentados, por eso, muchas veces los fármacos utilizados no son efectivos en el tratamiento del dolor fisiológico agudo (por ejemplo los antagonistas del receptor NMDA), pero sí son capaces de cambiar el curso de la sensibilización central.

Fig. 7. Tratamiento del dolor postoperatorio.





Existen estudios animales que muestran cómo la neuroplasticidad inducida por estímulos lesionales puede ser “prevenida” con la administración de agentes analgésicos antes de la cirugía<sup>135</sup>. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos que se han realizado en relación al valor de la analgesia preventiva son contradictorios.

En una revisión sistemática reciente<sup>136</sup> se incluyeron ensayos clínicos sobre analgesia preventiva con AINEs, opioides intravenosos, antagonistas NMDA vía parenteral, analgesia epidural, analgesia caudal y periférica con anestésicos locales. Menos de la mitad de los estudios revisados encontraron evidencia de mejoría en el alivio del dolor con la analgesia preventiva. Los autores consideraron decepcionantes los resultados negativos de su revisión y lo justifican alegando como limitaciones del estudio el comparar distintas metodologías de estudio, problemas con la medición de resultados, utilización de bloqueos analgésicos insuficientes, e insuficiente duración de los tratamientos.

### 2.3.- Prevención del dolor neuropático.

El creciente interés de la industria farmacéutica por desarrollar nuevos tratamientos para el dolor neuropático y el reciente cambio de dirección en el manejo del dolor neuropático con vistas a su posible prevención, nos aportan las bases para una visión más optimista del abordaje de estos síndromes.

En los últimos años, se han realizado esfuerzos dirigidos a la prevención del dolor neuropático. Oxman<sup>137</sup> planteó la inmunización de personas mayores con la vacuna de la varicela para prevenir el herpes zóster y posteriores estudios nos presentan como el tratamiento de pacientes con herpes zoster preventivamente con medicaciones que se han mostrado eficaces en el

tratamiento de la neuralgia postherpética (anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos y analgésicos opioides), puede prevenir la aparición de la neuralgia postherpética<sup>138,139</sup>. También en diabéticos, puesto que se ha demostrado que la mejora del control de la glucemia retrasa el establecimiento y la progresión de la neuropatía diabética<sup>140</sup>, es esperable que un manejo adecuado de la diabetes ayude a prevenir la aparición del dolor neuropático en estos pacientes.

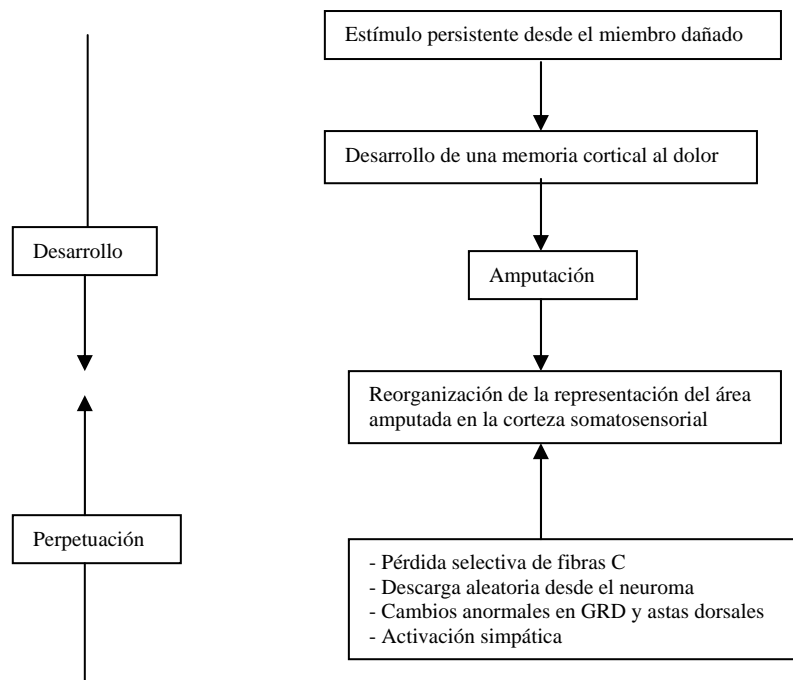
#### 2.4.- Prevención del dolor postamputación.

En Estados Unidos se realizan aproximadamente unas 203.000 amputaciones al año<sup>141</sup>. Si a este dato le añadimos las cifras de prevalencia del DMF ya comentadas y las dificultades de tratamiento del cuadro cuando ya está establecido, queda ampliamente justificada la necesidad de buscar un nuevo enfoque en el manejo de los amputados que pase por un modelo preventivo del dolor, sobre todo cuando la cirugía se realiza de manera programada.

Las alternativas de prevención del DMF han de basarse en la posibilidad de interferir en sus mecanismos de producción y en los mecanismos que contribuyen a su mantenimiento y perpetuación<sup>142</sup>.

Recientemente, Flor<sup>143</sup> presentó un modelo que tiene en cuenta algunos factores centrales y periféricos implicados en el desarrollo y/o perpetuación del dolor de miembro fantasma, según el esquema de la Fig.8.

Fig.8: Esquema desarrollo y perpetuación del DMF.



Niveles de actuación preventiva en el DMF:

a) Bloqueo epidural:

Las observaciones sobre la influencia del dolor preamputación en el posterior desarrollo del DMF fueron iniciadas por Jensen en 1985 y posteriormente apoyadas por Nickolajsen y Hill . Katz, en su estudio sobre la formación de memoria somatosensorial del dolor (“pain memories”) concluye que, en su serie de pacientes, el dolor preamputación, incluso de corta duración, tiende a persistir tras la amputación y que, la mayoría de memorias somatosensoriales correspondían a dolores que estaban presentes o muy cerca del momento de la amputación. En base a ello, propone la utilización combinada de anestesia general y raquídea durante la amputación, de modo que el bloqueo a nivel espinal de los impulsos nociceptivos procedentes de la

lesión de cortar nervios, tejidos y hueso durante el acto quirúrgico, impediría la formación de memorias somatosensoriales y con ello disminuiría la incidencia de DMF postamputación.

Bach et al<sup>144</sup>, realizó un ensayo clínico controlado en el que los pacientes eran sometidos a bloqueo con bupivacaína o morfina o ambos 3 días antes de la operación o tratamiento convencional del dolor. A los 6 meses, la incidencia de DMF entre los pacientes con bloqueo epidural fue significativamente más baja que en los pacientes con tratamiento convencional. En la misma línea, Jahangiri et al<sup>145</sup>, realizaron un estudio (no randomizado ni ciego) comparando a pacientes con analgesia epidural desde 24 horas antes de la amputación, con bupivacaina, clonidina y morfina, con otro grupo con analgesia convencional, concluyendo que había diferencia significativa en la incidencia de DMF a los 7 días, 6 meses y un año tras la amputación. Sin embargo, en el único ensayo clínico doble ciego y randomizado, realizado por Nikolajsen<sup>146</sup> en 1997, la analgesia epidural con bupivacaina y morfina no se mostró eficaz en prevenir la aparición del DMF.

Con estos datos, podemos decir que el valor de la analgesia epidural preoperatoria para la prevención del dolor de miembro fantasma queda, al menos controvertida, aunque sí se muestra eficaz en reducir el dolor previo a la amputación y en el dolor postquirúrgico inmediato.

b) Modulación de la descarga nerviosa generada por la neurectomía:

La sección nerviosa durante la amputación desencadena una descarga neuronal masiva e instantánea consecuencia de la pérdida de los patrones normales de impulsos aferentes a la médula espinal (desaferentización). En base a estos conocimientos, el bloqueo previo con anestésicos locales de los

troncos nerviosos afectados sería la mejor forma de prevenir los efectos de la descarga lesiva.

En el campo experimental, Gonzalez-Darder<sup>147</sup> realizó un estudio en ratas seccionando el nervio ciático y posteriormente Mallower<sup>148</sup> describe en 1991 la técnica de bloqueo mediante un catéter colocado directamente en el nervio seccionado para infusión de anestésicos. Se ha realizado numerosos estudios posteriores con esta técnica, pero los resultados son contradictorios. En general parece que disminuyen el consumo de opioides en el postoperatorio, pero no modifican la incidencia de DMF ni la intensidad del mismo<sup>149</sup>. Otros estudios sí refieren en sus resultados menor incidencia de DMF pero son estudios con limitaciones por muestras de pequeño tamaño, no randomizadas o basados en revisiones retrospectivas<sup>150,151</sup>.

#### c) Control de los mecanismos inflamatorios

En ocasiones las amputaciones se llevan a cabo sobre miembros con un grado variable de inflamación. Existen mediadores inflamatorios capaces de influir sobre estímulos lesionales aferentes, por lo que mediante un adecuado tratamiento antiinflamatorio pre y postoperatorio se podría ayudar a disminuir esta influencia. En este sentido, en un modelo de dolor neuropático por sección del nervio ciático, se ha demostrado que la administración de metilprednisolona previene significativamente la conducta de autotomía en ratas<sup>152</sup>. En clínica algunos autores han utilizado diclofenaco sódico acompañando al bloqueo anestésico regional y a la premedicación opioide con cierto efecto preventivo del dolor de miembro fantasma<sup>153</sup>.

d) Control del aumento de la excitabilidad espontánea y capacidad de respuesta de las fibras aferentes primarias lesionadas.

Uno de los mecanismos periféricos más importantes para explicar el aumento de excitabilidad y respuesta de las fibras lesionadas, lo constituyen los cambios en la densidad, subtipo y reubicación de diferentes canales iónicos (de calcio, potasio y sodio) que tienen lugar en las fibras lesionadas y en sus somas en los ganglios de la raíz dorsal. Agentes bloqueadores de estos canales se han utilizado con éxito en determinados tipos de dolor neuropático, por lo que podrían ser de utilidad en la prevención del dolor neuropático.

e) Prevención de la reorganización cortical.

La desaferentización nerviosa origina cambios muy importantes en relación a la forma en que el SNC procesa los estímulos. Su capacidad de adaptación o neuroplasticidad, se pone de manifiesto en los cambios morfológicos, neuroquímicos y funcionales que ocurren a lo largo de todo el neuroeje y, en última instancia en la corteza cerebral. Las técnicas de imagen permiten, en la actualidad, el estudio de la reorganización cerebral que tiene lugar tras la desaferentización nerviosa. Se ha visto que tras una amputación, áreas adyacentes de la corteza somatosensorial primaria invaden la zona de representación del área amputada y además este fenómeno se correlaciona estrechamente con la presencia de dolor de miembro fantasma. Estudios recientes<sup>154</sup> han demostrado, mediante estimulación eléctrica transcraneal y técnicas de imagen, diferencias en la magnitud de la plasticidad cortical motora y somatosensorial en amputados según tengan o no dolor de miembro fantasma.

Se han realizado estudios en pacientes en tratamiento de DMF mediante bloqueos de nervios periféricos, en los que mediante técnicas de neuroimagen se demostró que, en los pacientes en que el bloqueo suprimía en DMF se revertía la reorganización cortical, mientras en aquellos en los que el bloqueo no era capaz de mejorar el DMF no se objetivaban cambios en la reorganización cortical<sup>155</sup>.

Los mecanismos subyacentes a la reorganización cortical son enormemente complejos y en su mayoría desconocidos en la actualidad, pero algunos estudios experimentales sugieren la participación de aminoácidos excitatorios y del sistema gabérgico en dicho proceso.

#### Gabapentina en la prevención del DMF

Según lo expuesto anteriormente, la gabapentina, por su mecanismo de acción sería hipotéticamente capaz de actuar a dos de los niveles de prevención de los que hemos hablado:

- Su actuación mediante el bloqueo de los canales de calcio conduce a una disminución de la excitabilidad neuronal (control de la excitabilidad y respuesta de las fibras lesionadas).
- Por otra parte, interviene en el sistema gabérgico mediante un aumento de la síntesis del GABA y descenso del glutamato (mecanismos implicados en la reorganización cortical).

### 3.- HIPOTESIS DE ESTUDIO Y OBJETIVOS.

Con todo lo expuesto hasta el momento se ha querido destacar la problemática que supone para la medicina actual el complicado manejo del dolor crónico y más en concreto el dolor neuropático en su forma de miembro fantasma doloroso postamputación, ya no solo por la repercusión en el paciente, sino por el alcance social y económico que supone para la sanidad.

La utilización de protocolos analgésicos es una práctica habitual en cirugía que racionaliza y optimiza el consumo de fármacos, además de facilitar el manejo terapéutico del paciente al personal sanitario. La incorporación de nuevos fármacos a un protocolo merece una meticulosa valoración del riesgo-beneficio y un estudio de su efectividad en la práctica clínica.

La tentadora posibilidad de intervenir en la prevención de un dolor de incidencia tan elevada como el miembro fantasma doloroso postamputación o al menos, realizar un tratamiento precoz del mismo, conociendo los frecuentes fracasos de su tratamiento una vez ya establecido, nos llevo a plantear un trabajo clínico basado en la siguiente hipótesis:

#### 3.1.- Hipótesis de estudio.

“En los pacientes tratados a partir de la incorporación de la gabapentina al protocolo analgésico, la incidencia e intensidad del dolor neuropático, en forma de dolor de miembro fantasma, será menor que en el grupo control”.



### 3.2.- OBJETIVOS.

#### 3.2.1.- Objetivo general.

Determinar si la administración de un análogo del GABA previamente a la amputación, modifica la intensidad del dolor de miembro fantasma o influye en la frecuencia de aparición del mismo.

#### 3.2.2.- Objetivos específicos.

##### 3.2.2.1.- Objetivo primario:

- Determinar si la administración de GABAPENTINA desde el preoperatorio disminuye la incidencia de dolor de miembro fantasma en pacientes amputados de origen vascular o, en caso de desarrollarse, disminuye la intensidad del dolor referido en los tres meses siguientes a la amputación.

##### 3.2.2.2.- Objetivos secundarios:

- Cuantificar la magnitud de la asociación mediante la determinación del riesgo relativo.
- Caracterizar a la población sometida a amputación de miembro inferior de origen vascular.
- Identificar posibles factores relacionados con el desarrollo de dolor de miembro fantasma en la población de estudio.

- Cuantificar la incidencia del dolor postamputación en forma de DMF o muñón doloroso en pacientes sometidos a amputación de origen vascular.
- Cuantificar la incidencia de sensación fantasma postamputación en dichos pacientes.
- Describir la evolución de la intensidad del DMF mediante el EVA en los tres primeros meses postamputación.
- Describir el nivel de afectación multidimensional del dolor en los pacientes mediante el Test de Lattinen y su evolución en el tiempo de estudio.
- Cuantificar el consumo de mediación analgésica durante los tres primeros meses postamputación.

#### 4.- MATERIAL Y METODOS

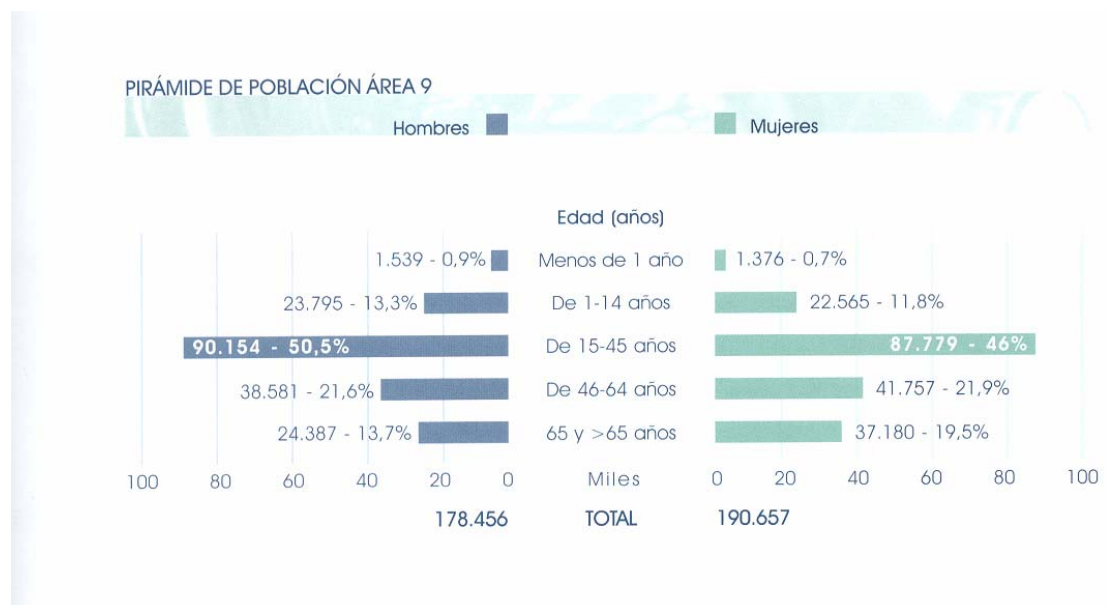
##### 4.1.-Diseño del estudio.

Estudio de cohortes ambispectivo, con controles históricos a partir de la información disponible en el Protocolo de seguimiento de enfermos amputados del Servicio de Rehabilitación del Hospital Dr. Peset y en las historias clínicas. En enero de 2003 se introdujo una modificación en el Protocolo citado para incluir la administración de Gabapentina, comparándose los resultados clínicos de los pacientes tratados durante el año 2003 (grupo intervención) con los tratados durante el año previo (grupo de controles históricos).

##### 4.2.- Ámbito.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, en los servicios de Cirugía Vascular y de Rehabilitación. El hospital Dr. Peset es responsable de la asistencia especializada del Área Sanitaria nº 9 de la Comunidad Valenciana, prestando cobertura a algo más de 350.000 habitantes que se distribuyen según la pirámide poblacional de la figura 9.

Fig. 9: Pirámide de población área 9.



El servicio de Angiología y Cirugía Vascular además de prestar cobertura al área 9, es servicio de referencia para los hospitales de la provincia de Castellón. Parte de su actividad se refleja en la tabla 7.

AÑO	2002	2003
Ingresos totales	618	720
Intervenciones quirúrgicas mayores	353	387
Amputaciones mayores MMII	40	36

MMII: Miembro inferior.

#### 4.3.- Pacientes.

La población a estudio está referida a los pacientes afectos de patología susceptible de amputación de origen vascular y pertenecientes al área de asistencia del Hospital Dr Peset.

El estudio se realizó con pacientes tratados por el Servicio de Cirugía Vascular, ingresados para amputación de miembro inferior por problemas asociados a enfermedad vascular periférica y/o diabetes (pie diabético) que no habían sido resueltos con tratamiento conservador o quirúrgico previo, y que fueron controlados por el Servicio de Rehabilitación.

El *grupo de controles históricos* estuvo integrado por todos los pacientes amputados de miembro inferior (GRD 113 y 285) que fueron visitados por el Servicio de Rehabilitación desde enero a diciembre de 2002 e incluidos en el protocolo de seguimiento de amputados de este servicio.

El *grupo intervención* estuvo integrado por todos los pacientes ingresados para amputación de miembro inferior, desde la incorporación de la gabapentina al protocolo habitual de tratamiento del dolor postamputación, en enero de 2003, hasta la finalización del periodo de estudio (diciembre de 2003).

Los criterios de inclusión y exclusión se describen en la tabla 8. La inclusión de la gabapentina en el protocolo en el 2003 implicó, lógicamente, la incorporación de criterios de exclusión específicos (contraindicaciones, alergia, etc.), por lo que el grupo intervención estaba sujeto a criterios de exclusión adicionales.

Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Ingresado para amputación de miembro inferior. El nivel de la amputación debe ser, al menos, transmetatarsiana o más proximal.
Criterios exclusión	Menores de 18 años. Mujeres embarazadas o lactantes. Presencia de otro dolor intenso que pueda dificultar la evaluación del dolor neuropático. Pacientes con deterioro cognitivo que, a criterio del investigador, pueda interferir en la capacidad de contestar los cuestionarios de valoración del dolor.
Criterios de exclusión exclusivos del grupo intervención	Contraindicación de gabapentina Efectos secundarios en tratamiento previo con gabapentina a cualquier dosis. Epilepsia en tratamiento con anticonvulsivantes.

En total se recogieron 28 pacientes en el grupo control y 30 en el grupo intervención. La diferencia con el total de amputaciones realizadas en el Servicio de Cirugía Vascular durante los años del estudio se debe, en el caso de la cohorte histórica, a que no en todos los pacientes se realizó interconsulta al servicio de rehabilitación y en el caso de la cohorte de intervención, a que fueron amputaciones realizadas de urgencia y por tanto no fue posible la administración de gabapentina preoperatoria. Pese a existir criterios de exclusión específicos del grupo intervención, ningún paciente fue retirado del estudio por este motivo.

#### 4.4.- Fuentes de información:

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los pacientes. El protocolo de seguimiento de los pacientes amputados, por parte del Servicio de Rehabilitación, se inicia en el postoperatorio agudo (entre 1 y 4 días tras la cirugía) e incluye, al menos, dos revisiones más que se realizan al mes y los tres meses de la amputación (ver anexo II).

#### 4.5.- Intervención:

Todos los controles históricos siguieron la pauta de analgesia habitual de postoperatorio del Servicio de Cirugía Vascular que incluye tres niveles (ver anexo III):

- ✓ **Nivel I. Pauta de analgesia dolor leve:** Incluye tramadol y metamizol magnésico a bajas dosis y pasando a vía oral en cuanto se inicia la tolerancia. Lorazepam si precisa.
- ✓ **Nivel II. Pauta de analgesia dolor moderado:** Incluye los mismos fármacos pero a mayores dosis. Lorazepam si precisa.
- ✓ **Nivel III. Pauta analgesia dolor severo:** Incluye metamizol magnésico y morfina. Lorazepam si precisa.

En las revisiones del mes y tres meses postoperatorio la pauta se modifica continuando tres niveles:

- ✓ **Nivel I. Pauta de analgesia dolor leve:** Incluye únicamente metamizol
- ✓ **Nivel II. Pauta de analgesia dolor moderado:** Incluye tramadol con o sin metamizol.
- ✓ **Nivel III. Pauta analgesia dolor severo:** Incluye morfina ó fentanilo.

Los pacientes del grupo intervención siguieron el mismo protocolo analgésico de dolor postquirúrgico, pero con la incorporación de la gabapentina a todos los niveles de analgesia (pauta de dolor leve, moderado o severo).

La administración de la gabapentina se inició en el preoperatorio desde el ingreso del paciente o desde el momento en que se decide la amputación por la evolución de la patología del paciente (no resolución de úlceras, infección no controlada, fracaso cirugía bypass...).

La administración del fármaco se realizó según la siguiente pauta hasta alcanzar una dosis mínima de 900 mg:

- ✓ Día 1 : 300 mg noche
- ✓ Día 2 : 300 mg mediodía y noche
- ✓ Día 3: 300 mg mañana, mediodía y noche.

En caso de aparición de somnolencia o algún otro efecto secundario leve, se retrasó la titulación permaneciendo 2 días con cada aumento de dosis, alcanzando los 900 mg al 5º día.

En pacientes con insuficiencia renal se ajustaron las dosis, dependiendo de sus niveles de creatinina, según la ficha técnica del medicamento.

Una vez alcanzada la dosis de 900 mg/día, si el control del dolor era adecuado, se mantuvo estable al alta del paciente. En caso de persistir DMF se aumentaron dosis. El incremento de dosis se realizó a intervalos de 300 mg/día (1200, 1500, 1800 mg/día) hasta conseguir un adecuado control del dolor y aumentando la dosis de la noche para evitar el efecto indeseable de la somnolencia, pudiendo llegar hasta dosis de 2400mg/día.

En caso de aparición de efectos secundarios se reajustaron las dosis de modo que permitieran seguir con el tratamiento con buena tolerancia y con el mayor

control del dolor posible. En caso de efectos secundarios mas graves o persistentes pese a disminuir la dosis, los pacientes fueron retirados del estudio.

En el control del mes postamputación, tras hacer una valoración del grado de dolor de miembro fantasma o dolor de muñón, se mantuvieron o elevaron las dosis progresivamente siguiendo la misma pauta expuesta.

#### 4.6.- Medidas de resultado:

La medida de resultado primaria fue la valoración del dolor por el propio paciente utilizando una escala analógico-visual (Figura 10). Como medidas secundarias se emplearon la prueba de Lattinen, la valoración de la hiperalgesia y el signo de Tinnel. Las valoraciones fueron realizadas, siempre por el mismo examinador, en el preoperatorio (sólo grupo intervención), postoperatorio inmediato (entre 1 y 4 días postcirugía), al mes y a los tres meses de la amputación. En los controles históricos, en los que no se había realizado una valoración del paciente preoperatoriamente, sí se había recogido información sobre el dolor preamputación en el postoperatorio inmediato.

#### 4.7. Instrumentos.

##### 4.7.1. Escala analógico-visual de dolor.

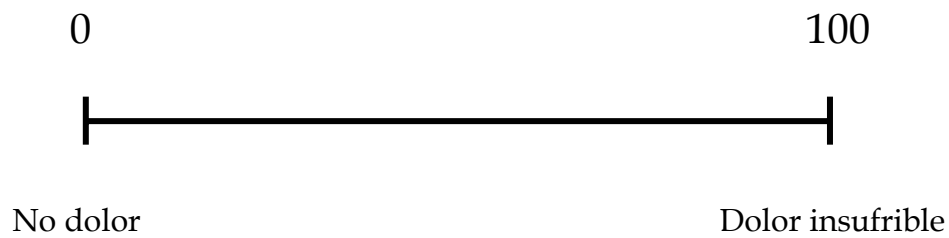
Consiste en un método de evaluación subjetiva del dolor que trata el dolor como algo homogéneo, que varía solo en su magnitud. Es una escala cuantitativa consistente en una línea recta horizontal de 100mm, cuyos extremos están calificados como la mínima y máxima intensidad del dolor respectivamente (0= No dolor y 100= Máximo dolor o dolor insoportable).



El paciente debe marcar o señalar el lugar de la línea que mejor representa su dolor.

La EVA ha sido frecuentemente utilizada en la literatura para medición del dolor de miembro fantasma.

Fig. 10: Escala Analógica Visual .



#### 4.7.2. Test de Lattinen.

Para la medición de los distintos aspectos relacionados con el dolor, se eligió como escala multidimensional el test de Lattinen <sup>156</sup> (Tabla 9), utilizado con frecuencia actualmente en nuestro entorno<sup>157,158</sup>. Esta prueba valora cinco dimensiones relacionadas con el dolor: intensidad del dolor, actividad física, frecuencia del dolor, el uso de analgésicos y el sueño. Cada una de estas dimensiones puede ser valorada del 0 al 4 según los ítem que aparecen en la tabla. Se consideró adecuado este test por su simplicidad de realización y por valorar, entre otras características del dolor, el consumo de analgésicos por parte del paciente. El resultado final del test es la suma de la puntuación de todas las dimensiones (de 0 a 20 puntos).

TABLA 9 . Test de Lattinen

<b>INTENSIDAD</b>	Sin dolor	Leve	Molesto	Intenso	Insoportable
<b>FRECUENCIA</b>	Nunca	Raro	Frecuente	Muy frec.	Contínuo
<b>ANALGESICOS</b>	Ninguno	Ocasional	Moderado	Alto	Excesivo
<b>ACTIVIDAD</b>	Autosuficiente	Con esfuerzo	Ayuda ocasional	Ayuda frec.	Encamado
<b>SUEÑO</b>	Normal	Desp. ocasional	Desp. frecuente	Insomnio	Hipnóticos

#### 4.7.3. Valoración de la hiperalgesia.

La valoración de la hiperalgesia se realizó mediante suave pinchazo con aguja sobre la piel del muñón y la alodinia mediante el roce con una torunda de algodón, recogiendo la sensación subjetiva dolorosa o no por parte del paciente.

#### 4.7.4. Signo de Tinnel.

El signo de Tinnel se exploró mediante percusión suave sobre la extremidad distal del muñón, valorando la aparición de sensación de dolor en descargas a nivel distal por parte del paciente.

#### 4.8. Otras variables y definiciones.

En la tabla 10 se muestran el resto de variables empleadas en el estudio, los valores que podían adoptar, su tipo y, en su caso, las categorizaciones empleadas.

Tabla 10 : variables del estudio

Nº	Nombre	Tipo	Codificación
1	Sexo	Categórica binomial	Masculino/femenino
2	Edad	Continua	Años
3	Patología previa HTA Diabetes Trastorno vascular Cardiopatía isquémica Bypass Amputación	Categórica	Si/No
4	Etiología amputación	Categórica	Isquemia/diabetes
5	Dolor preamputación	Categórica	Si/no
6	Tiempo evolución dolor preamputación	Continua	Días
7	EVA preamputación	Continua	0 a 100
8	Lattinen preamputación	Continua	0 a 20
9	Lateralidad	Categórica	Derecha/ izquierda/ bilateral
10	Nivel amputación	Categórica	Supracondílea/ transtibial/ transmetatarsiana
11	Tipo anestesia	Categórica	General/raquídea
12	Sensación fantasma	Categórica	Si/no
13	Dolor postamputación	Categórica	Si/no
14	Dolor espontáneo: Dolor miembro fantasma Dolor muñón Dolor mixto	Categórica	Si/no
15	Dolor provocado: Palpación Tinnel Hiperalgnesia Alodinia	Categórica	Si/no
16	EVA postamputación	Continua	0 a 100
17	Lattinen postamputación	Continua	0 a 20
18	Complicaciones	Categórica	Si/no
19	Nivel analgesia	Categórica	Nivel I/ Nivel II / Nivel III
20	Dosis GBP	Continua	0 a 2400

#### 4.9. Tamaño muestral:

El tamaño muestral mínimo se calculó para estimar una diferencia de al menos 30 mm en la Escala Analógico Visual entre ambos grupos, para un riesgo  $\alpha$  del 5% (prueba bilateral) y  $\beta$  del 20%, según la fórmula adjunta. Para su estimación se tuvo en cuenta la media y desviación estándar de la muestra utilizada por Bone.

El resultado obtenido fue de 13 pacientes en cada grupo.

$$n = \frac{2 \sigma^2 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

Supuestos	$n_A = n_B = n$
	$\sigma_A^2 = \sigma_B^2 = \sigma^2$
	$\delta =$ diferencia mínima clínicamente relevante

En la práctica se optó por incluir a todos los pacientes incluidos en el protocolo, por lo que, asumiendo iguales errores  $\alpha$  y  $\beta$  el estudio tiene poder para detectar diferencias superiores a 16 mm en la valoración del dolor en el EVA entre el grupo intervención y el grupo control.

#### 4.10.- Aspectos éticos.

La realización del estudio fue aprobada por la Comisión de Investigación del Hospital Dr. Peset. El estudio no incluía la realización de procedimientos ajenos a los incluidos en el protocolo usual para estos pacientes en el Servicio de Rehabilitación, pero los pacientes del grupo intervención, objeto de un tratamiento innovador, fueron informados de la realización del estudio y dieron el consentimiento escrito (Anexo I) a su participación previamente a su inclusión en el estudio.

#### 4.11.- Procedimientos estadísticos.

En primer lugar, se describen las características basales del grupo intervención y del grupo de controles históricos. Para las distintas variables se calcularon sus medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar para las variables continuas normales; mediana e intervalo intercuartil para las continuas no normales; y la distribución de frecuencias para las variables categóricas). La valoración de las posibles diferencias en las características de ambos grupos se realizó utilizando la prueba de  $\chi^2$  (sustituida cuando fue necesario por la prueba exacta de Fisher) para las variables categóricas, y con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las continuas, en función de la cumplimentación o no de los criterios de normalidad. La normalidad de las distribuciones se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

A continuación se valoró la influencia de la toma de gabapentina en la incidencia e intensidad del dolor de miembro fantasma en el postoperatorio inmediato y en los controles al mes y a los 3 meses. La evolución de la puntuación del EVA en cada grupo se comparó mediante el análisis de la varianza para medidas repetidas.

Como variables respuesta consideramos dos situaciones: la consecución de un EVA inferior a 30, lo que se consideraría un dolor leve; y la disminución del EVA en un 30% respecto al valor registrado en el postoperatorio inmediato. En este caso no se utilizó como variable respuesta la disminución del EVA en 30 mm, utilizada para el cálculo muestral, puesto que se penalizaría a aquellos sujetos con dolor leve ( $EVA < 30$ ). Se calcularon el riesgo relativo (RR), la diferencia de riesgos o riesgo atribuible (RA), y el esfuerzo terapéutico o número de pacientes a tratar (NNT) para obtener un resultado positivo.

Puesto que el dolor de miembro fantasma tiende a disminuir con el tiempo, se calculó también la velocidad a la que se alcanza la variable respuesta

en cada grupo mediante la representación de sus curvas de supervivencia (método actuarial), que se compararán mediante el Log-Rank test. Se considerará significativa una  $p < 0,05$ .

Con independencia del resultado de las comparaciones entre las variables independientes de ambos grupos, y puesto que no ha existido aleatorización, aquellas variables relacionadas en estudios previos con el posterior desarrollo de DMF se introdujeron en un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con objeto de controlar posibles variables de confusión. Se utilizó el procedimiento de exclusión secuencial (backward selection), utilizando la prueba de la razón de verosimilitud (likelihood ratio) para mantener o eliminar cada variable del modelo. Como criterio de inclusión se utilizó una  $p < 0,05$ , y como criterio de exclusión una  $p \geq 0,10$ .

El análisis estadístico se realizará usando el programa informático SPSS (Statistical Product and Service Solutions), versión 11.

## 5.- RESULTADOS

Tabla 11: Variables continuas. Estadística descriptiva.

<b>Variable</b>	<b>Grupo</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Intervalo intercuantil</b>	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>
<b>Edad (años)</b>	Control	45.49	92.71	71.60	13.94	70.69	11.94
	Caso	48.62	90.90	69.47	17.29	68.47	11.57
<b>Patologías asociadas</b>	Control	1	5	3	1	2.64	0.99
	Caso	0	4	2	2	2.12	1.38
<b>Tiempo dolor preamputacion</b>	Control	2	130	30	42.5	42.72	32.48
	Caso	3	180	30	45	43.97	40.45
<b>EVA preamputacion</b>	Control	0	100	78	35	70.4	29.01
	Caso	0	100	78	34	69.83	28.39
<b>Lattinen preamputación</b>	Control	0	17	15	4.75	13.11	4.49
	Caso	0	18	13	5.25	12.90	3.92

Tabla 12: Variables categóricas. Distribución de frecuencias.

VARIABLE	CATEGORIA	N		%	
		control	caso	control	caso
<b>Sexo</b>	Masculino	15	13	53.6	70
	Femenino	21	9	46.4	30
<b>Etiología amputación</b>	Isquemia	22	19	78.6	63.3
	Diabetes	6	11	21.4	36.7
<b>Dolor preamputación</b>	No	2	1	71.2	3.4
	Sí	26	28	92.9	96.6
<b>Lateralidad miembro</b>	Derecho	16	10	57.1	34.5
	Izquierdo	10	18	35.7	62.1
<b>Nivel de amputación</b>	Supracondilea	21	22	75	7.3
	Transtibial	5	7	17.9	23.3
	Transmetatar	2	1	7.1	3.3
<b>Tipo de anestesia</b>	General	12	9	42.9	30
	Raquídea	16	21	57.1	70



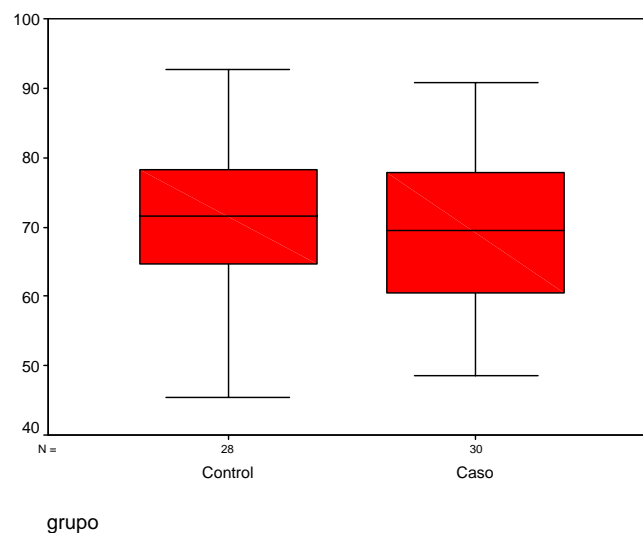
## 5.1.- ESTADISTICA DESCRIPTIVA

El número de pacientes participantes fue de 28 en el grupo control y 30 en el grupo de intervención. De los 30 casos, 5 pacientes (16.6%) no finalizaron el estudio: 2 fueron retirados por efectos secundarios, 1 por inicio de crisis tonicoclónicas que fueron tratadas con otro anticonvulsivante (criterio exclusión estudio), 1 por éxitus y 1 por falta de seguimiento en consultas. En todos ellos la pérdida tuvo lugar en el periodo de tiempo entre la valoración del postoperatorio agudo y la revisión del mes.

### 5.1.1.- Características de la muestra.

La **edad** media de los pacientes del grupo control fue de 70.7 años (D.E. 11.94) con un rango entre 45.5 y 92.7 y de 68.5 para los pacientes del grupo caso (D.E. 11.57) con un rango entre 48.6 y 90.9. (Fig. 11)

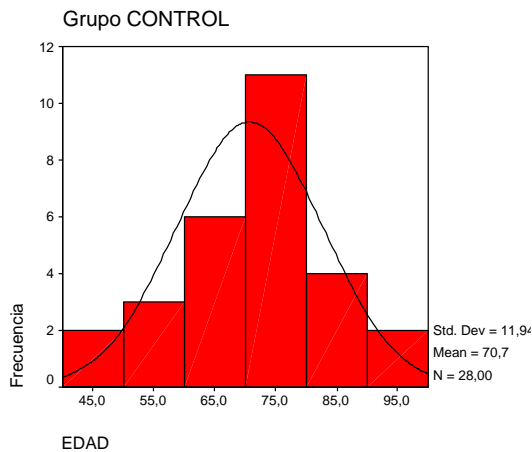
Fig. 11: Edad ambos grupos.



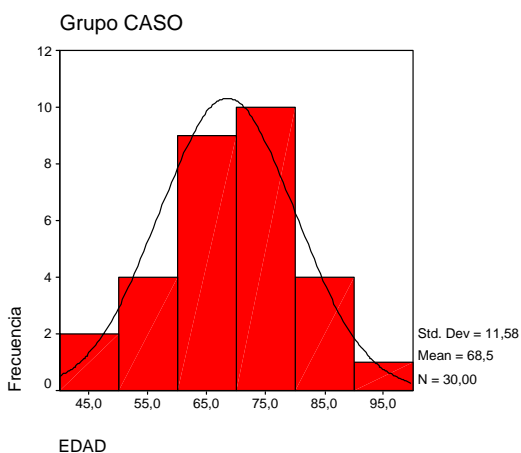
La distribución de la edad en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas (t-student: 0.719 ; P: 0.475).

El histograma muestra una distribución similar en ambos grupos, constituyendo los pacientes en la 7ª década los más numerosos, con más de un tercio de los casos (Fig. 12).

Fig.12: Distribución por edad.



GRUPO	N	%
40-49	2	7.1
50-59	3	10.8
60-69	6	21.4
70-79	11	39.3
80-89	4	14.3
90-99	2	7.1

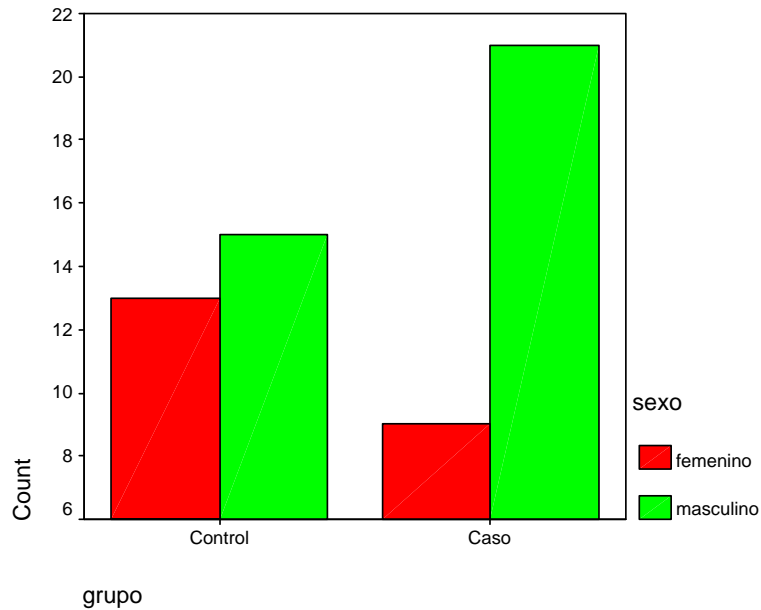


GRUPO	N	%
40-49	2	6.7
50-59	4	13.3
60-69	9	30
70-79	10	33.3
80-89	4	13.4
90-99	1	3.3

La distribución por **sexos** mostró un predominio del sexo masculino en ambos grupos, con un 53.6% de varones frente a un 46.4% de mujeres en el grupo control, si bien la desproporción fue más evidente en el grupo de pacientes tratados con gabapentina (1:2.3), con un 79% de varones frente a un 30% de mujeres (Fig.13).

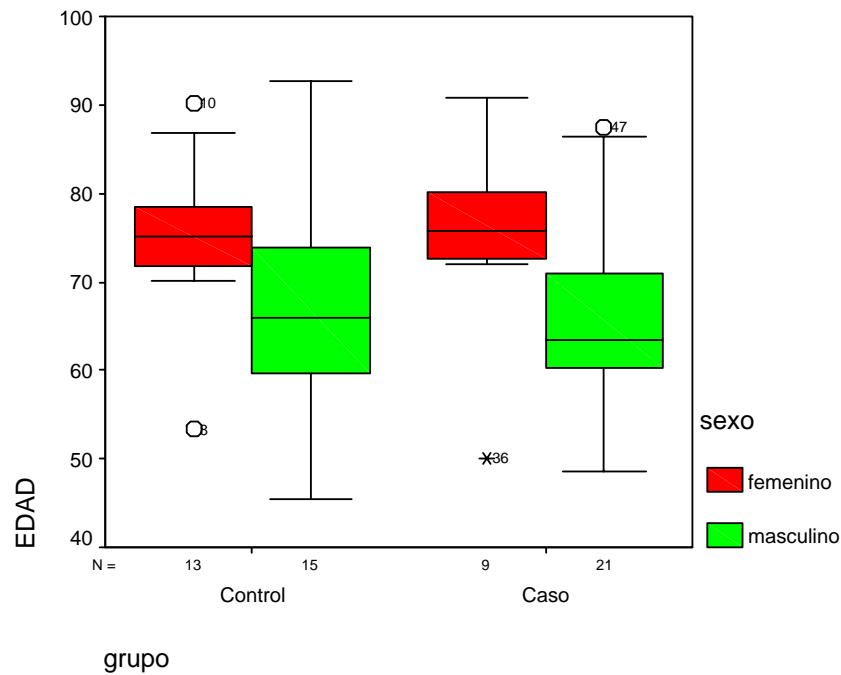
De nuevo las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron la significación estadística ( $\chi^2$ : 1,66; p: 0.19).

Fig. 13: Distribución por sexo.



Si relacionamos **sexo** y **edad** comprobamos que en ambos grupos las mujeres superan en una década la edad media de los hombres. La media de edad para las mujeres fue de 75.5 años (rango 53.3 y 90.2) en el grupo control y de 75 años en el grupo caso (rango 50.1 y 90.9). Para los hombres, de 66.5 años en el grupo control (rango 45.5 y 92.7) y 65.6 años en el grupo caso (rango 48.6 y 87.5) (Fig.14).

Fig.14: Distribución por sexo y edad.

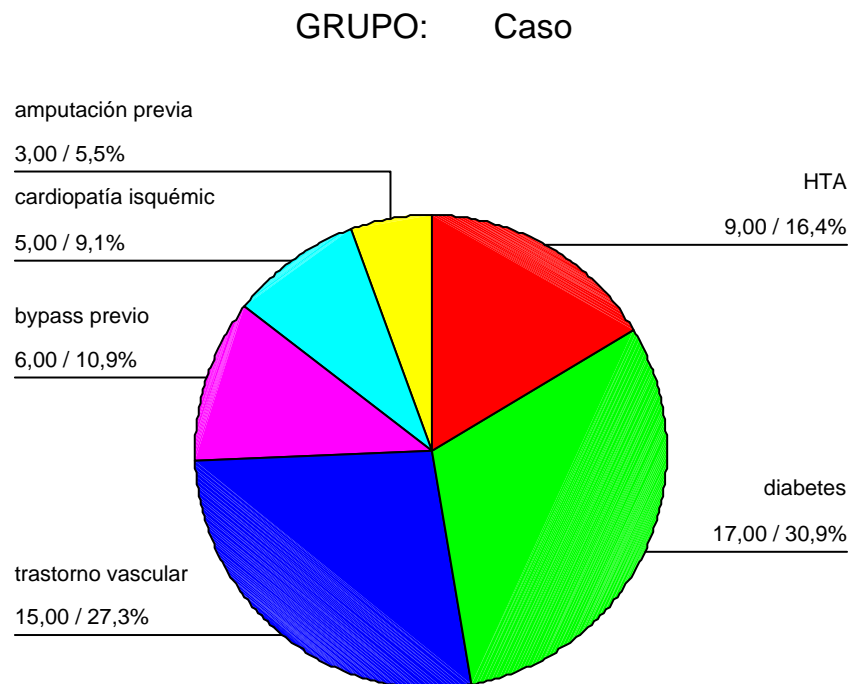
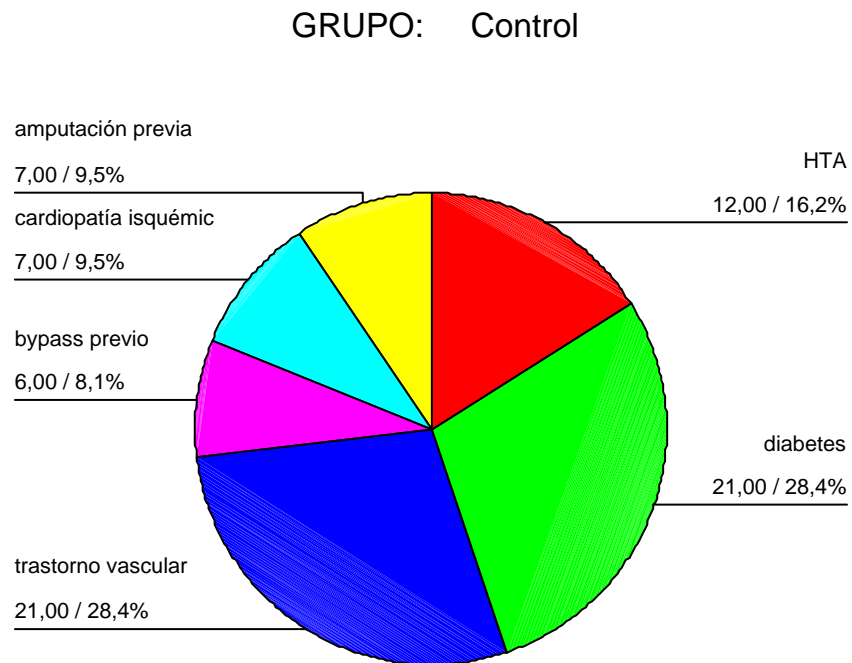


Respecto a **patología previa**, se recogieron como antecedentes los diagnósticos de diabetes, hipertensión arterial (HTA), trastorno vascular periférico, cardiopatía isquémica, bypass o amputación. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (Tabla 13 y Fig.15).

Tabla 13: Patología previa.

	CONTROL		CASO		X <sup>2</sup>	P
	Si	%	Si	%		
HTA	12/28	42.9	13/30	43.3	0.001	0.971
Diabetes	21/28	75	20/30	66.7	0.485	0.486
Cardiopatía isq.	7/28	25	5/30	18.5	0.339	0.561
Trastorno vasc.	21/28	75	19/30	63.3	0.921	0.337
Bypass	6/28	21.4	8/30	28.6	0.381	0.537
Amputación	7/28	25	4/30	13.8	1.149	0.284

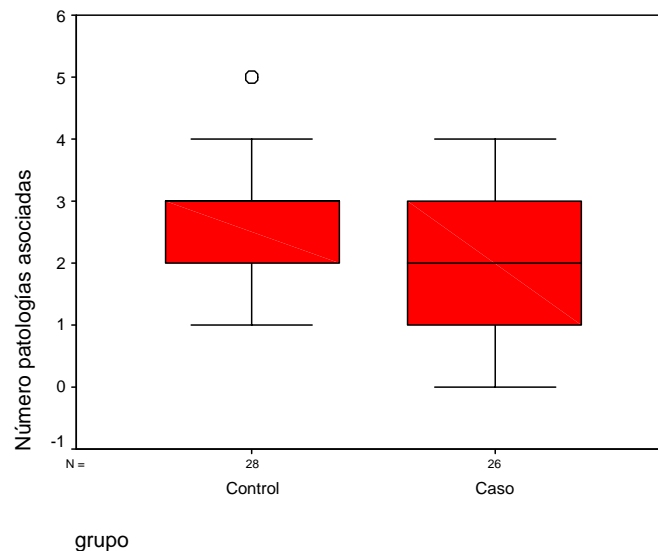
Fig.15: Patología previa.



Si consideramos el número de procesos patológicos asociados en cada paciente comprobamos que en el grupo control la mediana se situó en 3, con una media de 2.64, mientras que en el grupo caso fue de 2 procesos por paciente, con una media de 2.12. (Fig.16)

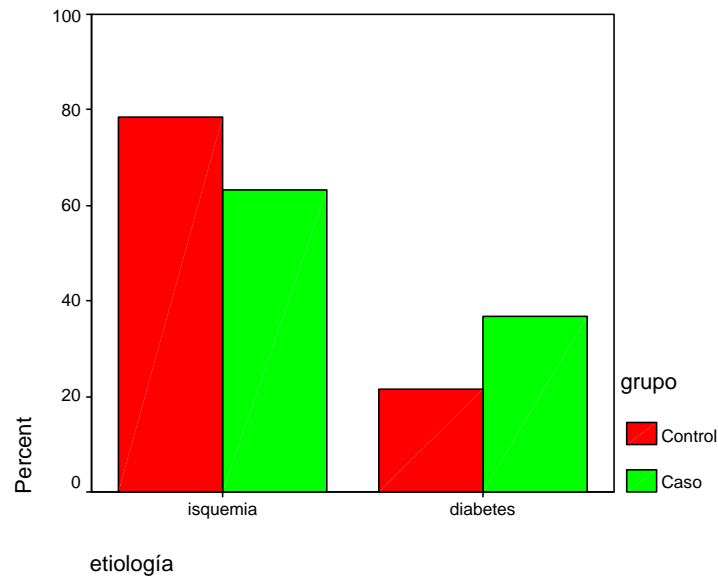
En este caso las diferencias casi alcanzaron la significación estadística (U test: 269,000 ; Z: 1,707; p: 0,088).

Fig. 16: Patologías asociadas.



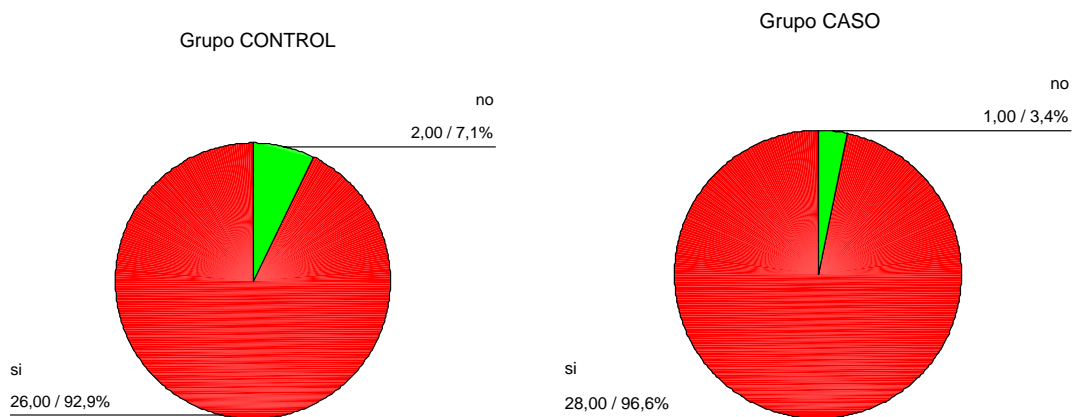
La **etología de la amputación** más frecuente fue en ambos grupos la isquemia (78.6% de los controles y 63.3% de los casos), seguida por la diabetes (21,4% de los controles y 36,7% de los casos) ( $\chi^2$ :1.623 ; p:0.203) (Fig.17).

Fig.17: Etiología amputación.



En ambos grupos se recogió una elevada prevalencia de **dolor preamputación**, estando presente en el 92.9% de los casos y el 96.6% de los controles (Fig. 18). Las diferencias entre grupos no fueron significativas (Test exacto de Fisher;  $p$ : 0.611).

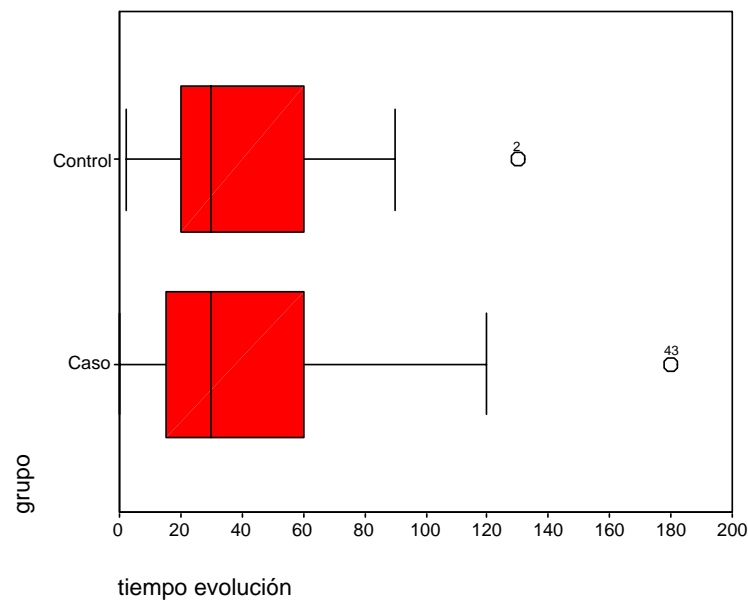
Fig.18: Dolor preamputación.



En cuanto al **tiempo de evolución del dolor**, la media se situó en torno a los 42 días en ambos grupos (grupo control 42.72 días con rango de 2 a 130 y grupo caso 43.90 días, con rango de 3 a 180 días) (Fig.19).

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (U test: 351; Z:-0.201; p: 0.841).

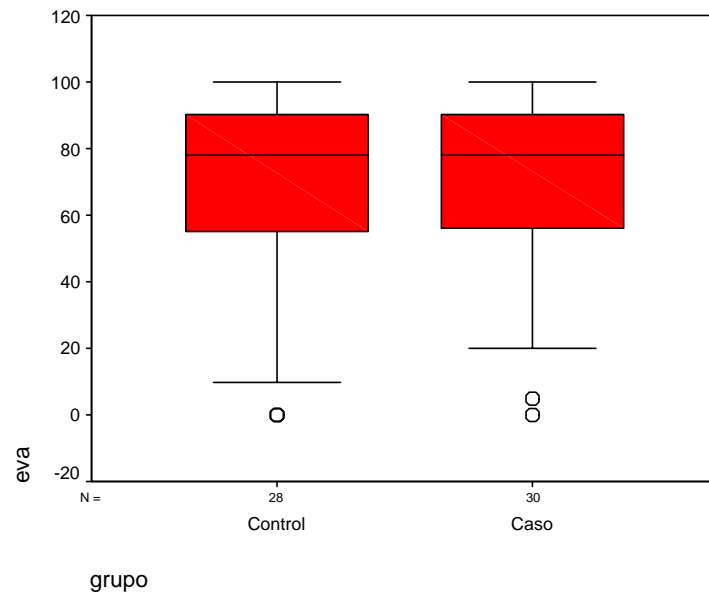
Fig. 19: Tiempo evolución dolor preamputación.



El EVA **preoperatorio** fue comparable en ambas cohortes agrupándose en torno a 70 mm. La media fue de 70.4 mm para el grupo control (D.E. 29.1) y 69.83 mm para el grupo caso (D.E. 28.36) con una mediana de 78 en ambas cohortes (Fig.20) (U Man-Withney : 419.5 y P:0.99 ).

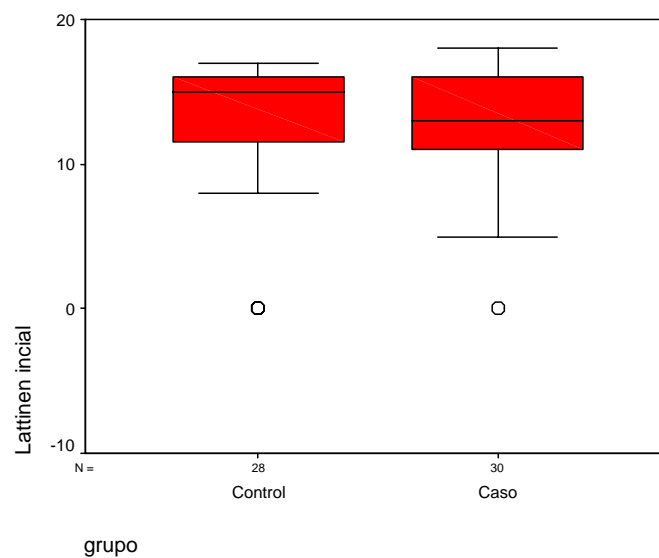


Fig. 20: EVA preoperatorio.



El **Test de Lattinen preoperatorio** fue comparable en ambas cohortes. La media fue de 13.11 puntos para el grupo control (D.E. 4.49) y 12.90 para el grupo caso (D.E. 3.92) con una mediana de 15 para la cohorte control y 13 para la de intervención (Fig. 21)( U Man-Withney : 384.5 y P:0.57 ).

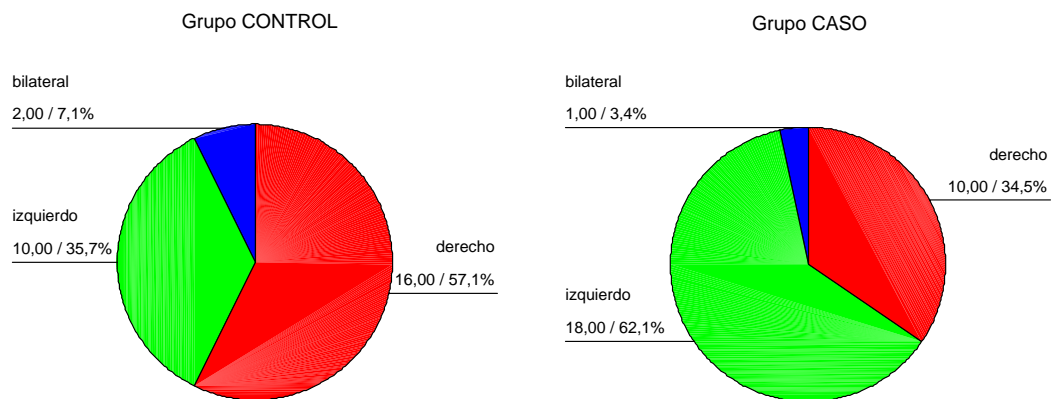
Fig. 21: Test Lattinen preoperatorio.



Respecto a la **lateralidad del miembro amputado**, en los controles fue más frecuente el lado derecho (57.1% vs 35.7%) y en los casos el izquierdo (62.1% vs 34.5%). En 2 controles (7.1%) y 1 caso (3.4%) se trataba de 2º miembro amputado (bilateral) (Fig.22).

Las diferencias no fueron significativas entre los grupos del estudio ( $\chi^2$ : 3.98 p: 1,13).

Fig. 22: Lateralidad miembro amputado.



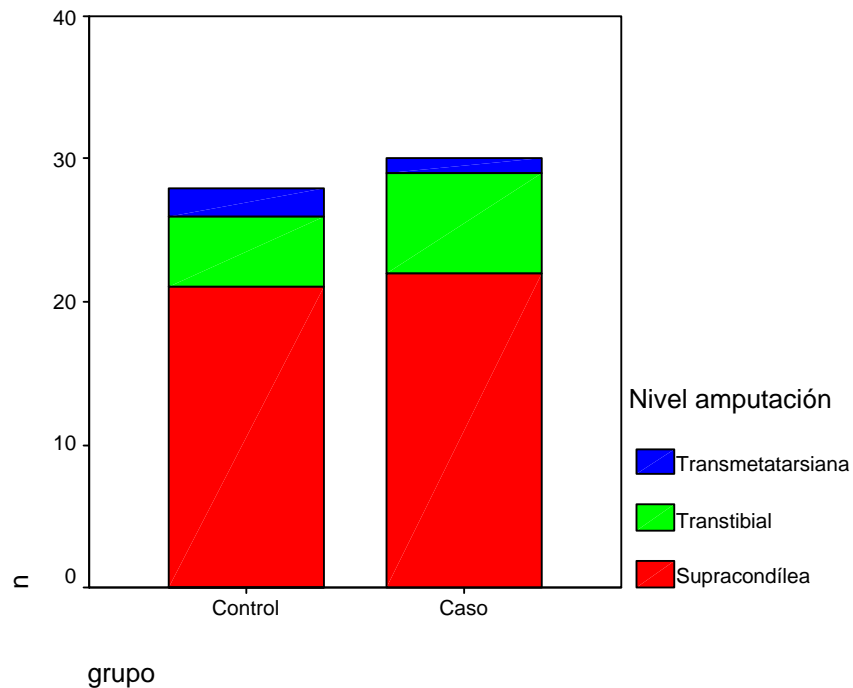
### 5.1.2.- Resultados.

El **nivel de amputación** proximal predominó, en ambos grupos, con respecto a las amputaciones por debajo de la rodilla. En el grupo control las amputaciones fueron supracondíleas en un 75%, transtibiales en un 17.9% y transmetatarsianas en un 7.1%.

En el grupo caso las amputaciones supracondíleas se realizaron en el 74.1%, transtibiales en un 23.3% y transmetatarsianas en un 3.3% (Fig.23).

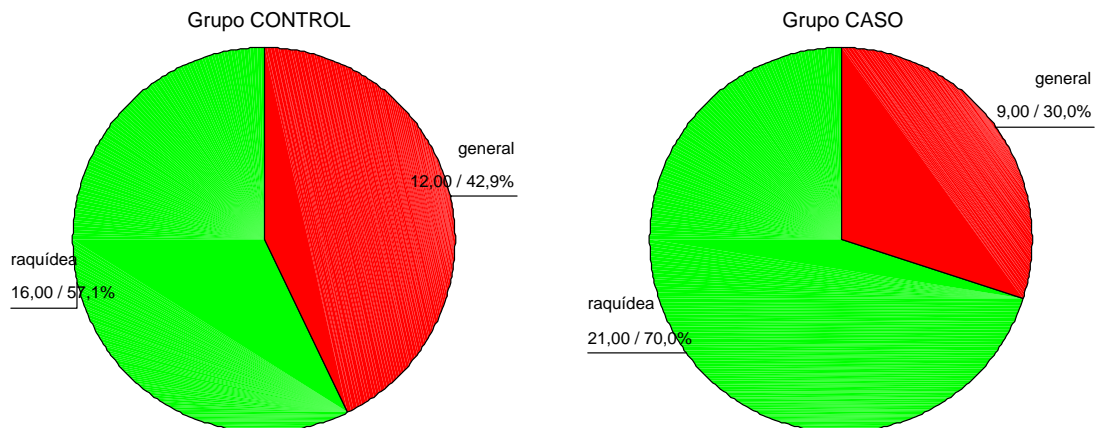
Nuevamente las diferencias no fueron significativas ( $\chi^2$ : 0.62 p: 0.77).

Fig. 23: Nivel de amputación.



La **anestesia** raquídea fue la utilizada en la mayoría de los casos, aunque el predominio se hizo más evidente en el grupo de pacientes tratados con gabapentina, donde se utilizó en el 70% de los casos, frente a un 57.1% del grupo control (Fig. 24). ( $\chi^2$ : 1.03 p: 0.309).

Fig. 24: Tipo anestesia.



Durante el periodo de seguimiento se recogieron **complicaciones** a nivel del muñón y en el grupo caso además las relacionadas con la realización del estudio. El tipo de complicaciones recogidas aparece en las tablas 14 y 15.

Tabla 14: Complicaciones del muñón.

<i>Complicaciones del muñón</i>	<i>Nº casos</i>
Isquemia-reamputación	2
Úlcera en muñón	4
Cicatrización defectuosa	3
Infección herida muñón	2
Infección herida Bypass	1

Tabla 15: Complicaciones relacionadas con el estudio

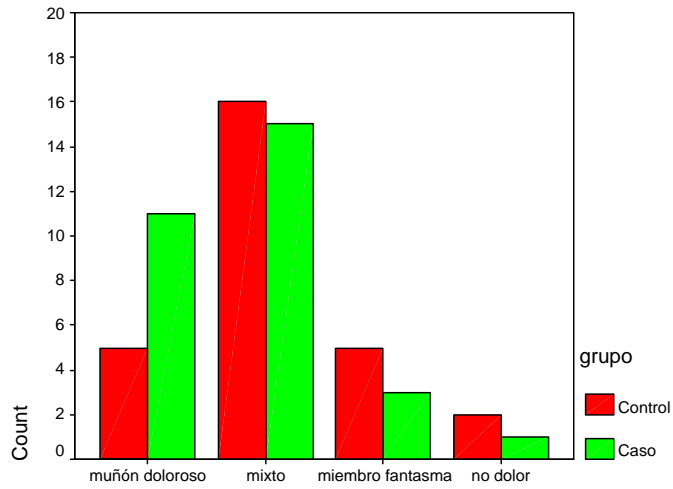
<i>Complicaciones relacionadas con el estudio</i>	<i>Nº casos</i>
Efectos adversos gabapentina(somnolencia)	7
Complicaciones sistémicas que obligan a retirar gabapentina	1
Exitus	1

El **dolor espontáneo** en el **postoperatorio agudo** estuvo presente en un 92,9% de los pacientes. Predominó el muñón doloroso (36.7%) y dolor mixto, es decir, dolor muñón junto con DMF (50%), sobre el dolor de miembro fantasma aislado (10%) en los casos y el dolor mixto (57.1%) sobre el muñón doloroso (17.9%) y el DMF aislado (17.9%) en los controles. Dos pacientes del grupo control y uno del grupo caso no refirieron ningún tipo de dolor espontáneo. Es de destacar la menor incidencia de dolor de miembro fantasma en los casos, aunque las diferencias no son significativas ( $\chi^2$ : 3.05 p: 0.38).

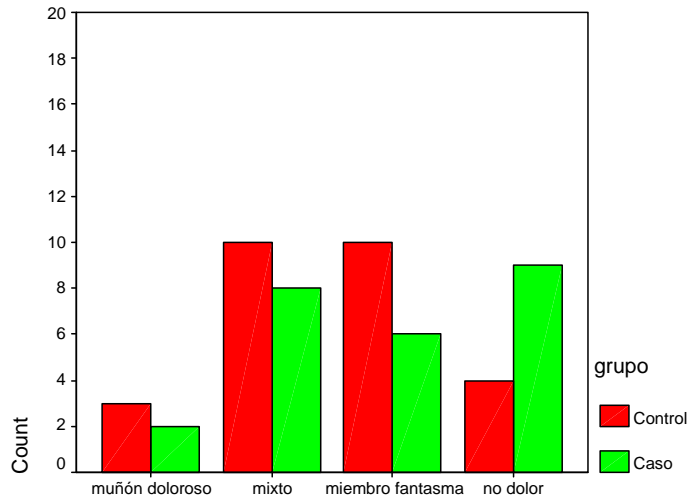
En el control al **mes postamputación** hay una disminución del dolor espontáneo en todas sus modalidades en el grupo de estudio con respecto a los controles. En el grupo control predominan el DMF (37%) y el dolor mixto (37%) sobre el dolor de muñón (11.1%) y en el grupo caso predomina el dolor mixto (32%) sobre el DMF (24%) y el muñón doloroso (8%). Es de destacar el aumento de pacientes sin dolor en el grupo caso, que llega a duplicar a los controles (36% vs 14.8%). Pese a todo ello, las diferencias globales siguen sin alcanzar significación estadística ( $\chi^2$ : 3.27 p: 0.35).

En la tercera revisión, a los **3 meses postamputación**, un 85.7 % de los controles refiere dolor espontáneo, siendo la modalidad más frecuente el dolor de miembro fantasma (50%) seguida del dolor mixto (25%) y del dolor de muñón (10.7%) . En el grupo caso disminuyen todas las modalidades de dolor, presentando DMF un 28%, dolor mixto un 12% y muñón doloroso un 4%. Sin embargo, el 56 % de los casos no refiere ningún tipo de dolor espontáneo, haciéndose las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas ( $\chi^2$ : 10.35 p: 0.01) (Fig.25).

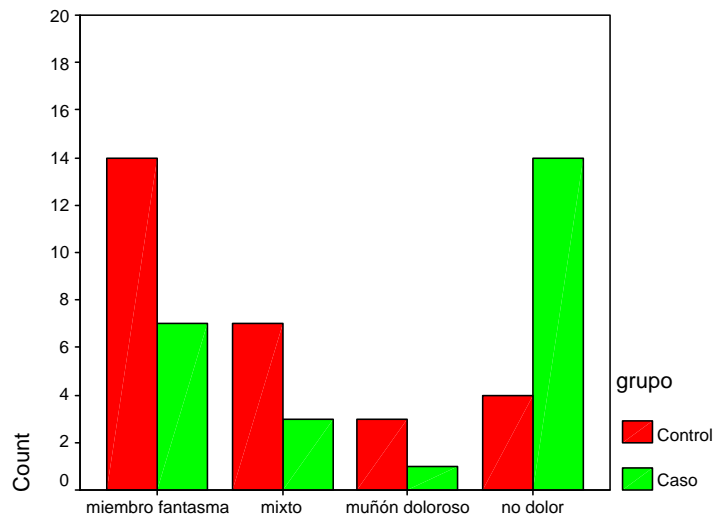
Fig.25: Evolución del dolor espontáneo.



espontáneo rev.1



espontáneo rev.2

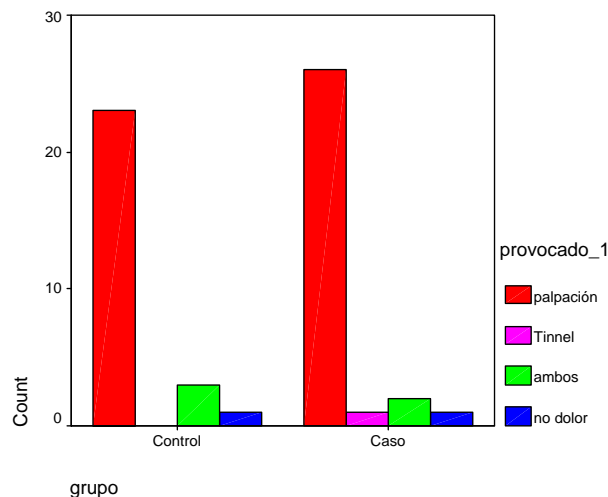


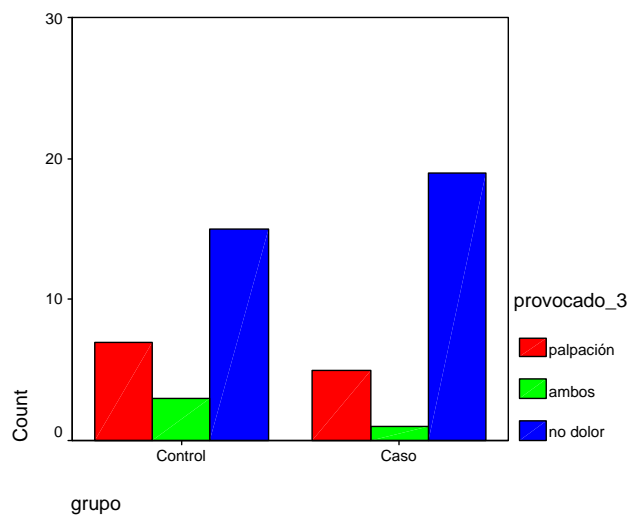
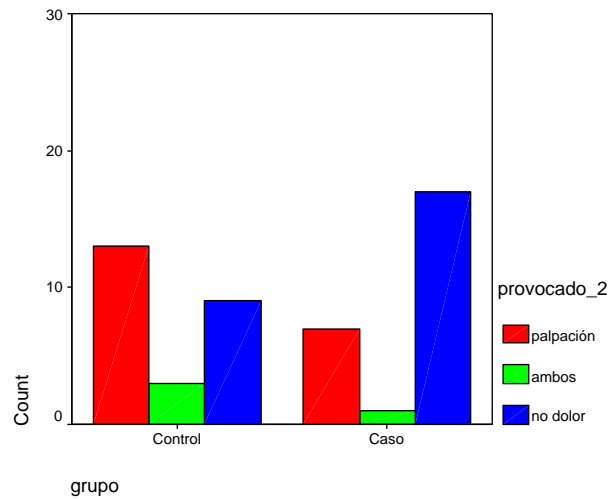
espontáneo rev.3

El **dolor provocado** fue similar en ambos grupos, y su prevalencia fue disminuyendo en los sucesivos controles.

Como puede apreciarse en las gráficas (Fig. 26), el tipo de dolor predominante fue a la palpación. En el postoperatorio agudo estuvo presente en el 85.2% en grupo control y en el 86.7% en grupo caso y fue disminuyendo conforme avanza al proceso de cicatrización en ambos grupos, quedando presente a los tres meses en el 28% del grupo control y el 20% del grupo caso. El signo de Tinnel fue muy poco frecuente, siendo positivo en el postoperatorio agudo en un 11.1% del grupo control y un 10% del grupo caso, permaneciendo estable en el grupo control a los tres meses (12%), mientras disminuye en el grupo caso (4%). Sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Fig. 26: Evolución del dolor provocado.





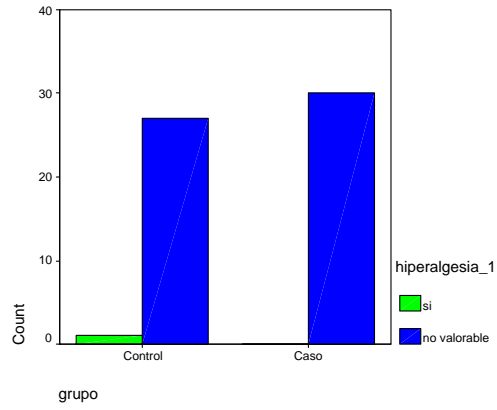
La **hiperalgesia** y la **alodinia** no fueron valorables en la mayoría de los pacientes en la primera revisión y en las posteriores fueron poco frecuentes y se mantienen casi estables hasta la tercera revisión, en que hubo hiperalgesia en 7 pacientes del grupo control frente a 4 en el grupo caso y alodinia en 2 pacientes de ambas cohortes (Fig. 27).

Las diferencias entre los grupos del estudio no fueron significativas.

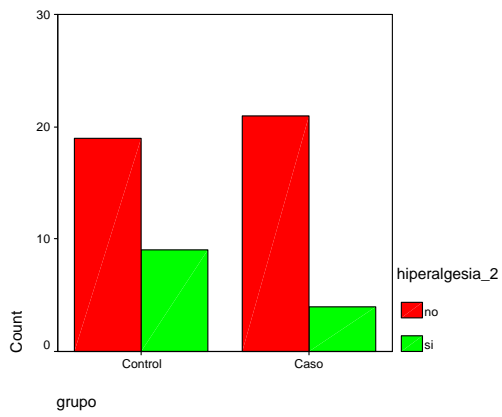


Fig. 27: Evolución hiperalgesia y alodinia.

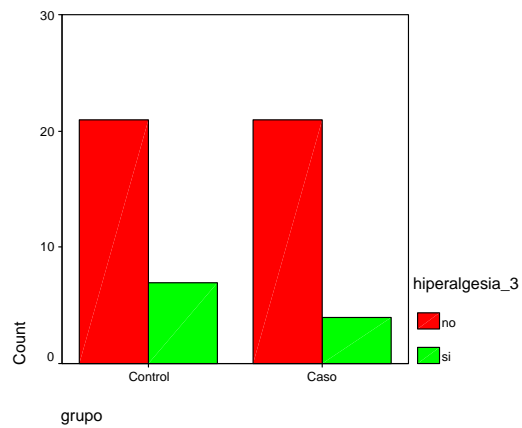
**Hiperalgesia:**



$\chi^2: 1.09$  p: 0.29

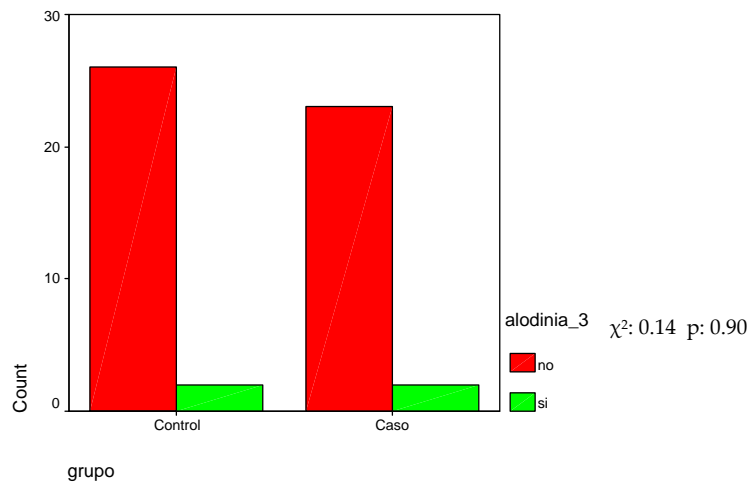
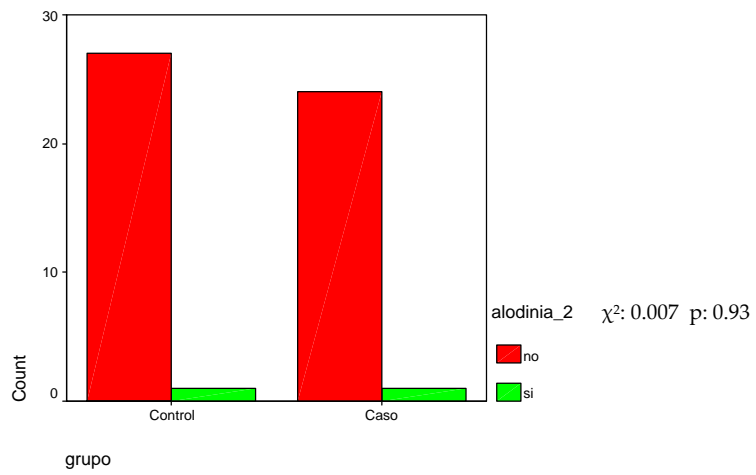
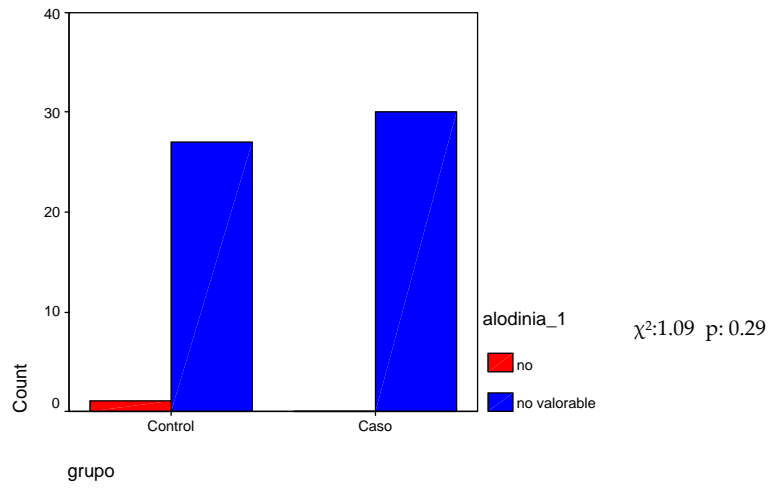


$\chi^2: 1.85$  p: 0.17



$\chi^2: 0.65$  p: 0.42

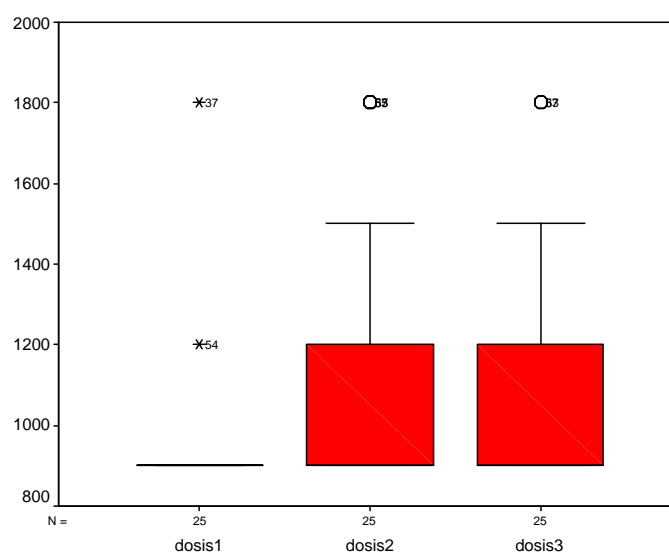
**Alodinia:**



La **dosis de gabapentina** osciló en un rango de 300 a 1800mg/día en el postoperatorio agudo, prevaleciendo la dosis de 900mg/día en un 83.3% de los pacientes. Los casos con dosis inferiores corresponden a pacientes con insuficiencia renal en que se ajustaron dosis según niveles de creatinina en sangre o pacientes con efectos secundarios leves en los que se retrasó la titulación del fármaco. En las revisiones posteriores las dosis oscilan entre 900 y 1800mg/día y sigue siendo predominante la dosis de 900mg/día en un 56.7% de los casos. Solo 2 pacientes alcanzaron dosis de 1800mg/día, 1 paciente 1500mg/día y 5 pacientes 1200mg/día (Fig.28).

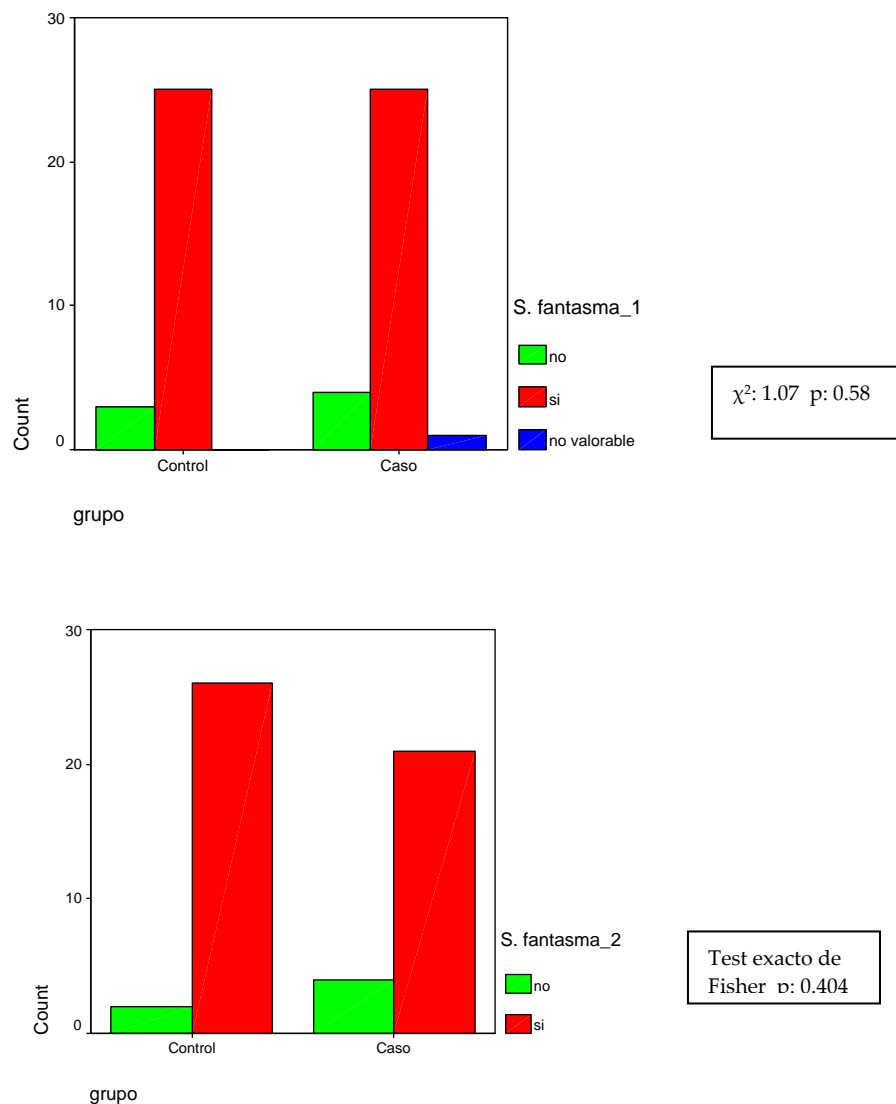
Globalmente las dosis utilizadas presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 periodos analizados (test W de Kendall. Coeficiente de concordancia: 0'206;  $\chi^2$  :10'286; p:0'006), pero estas diferencias se producen por los aumentos de dosis realizados al mes, ya que no se han detectado diferencias entre las dosis utilizadas en los controles 2º y 3º (p:0.65).

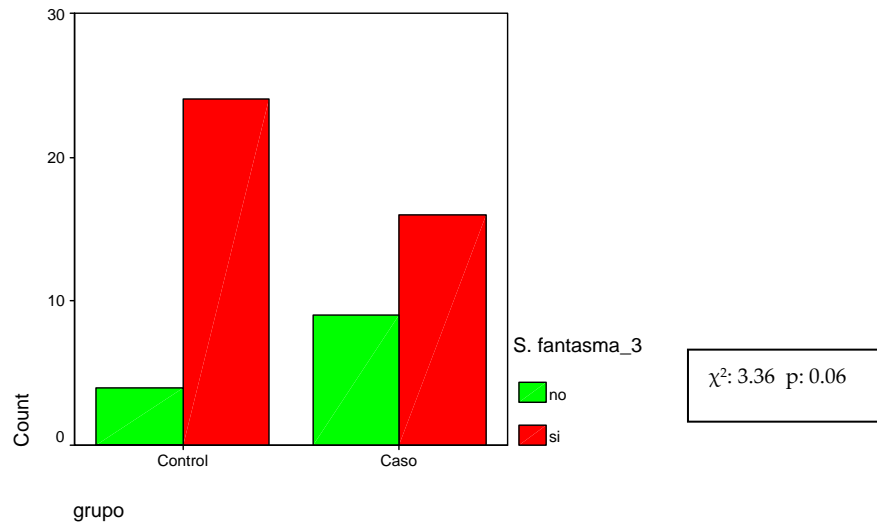
Fig. 28: Dosis de gabapentina.



La incidencia de **sensación miembro fantasma** fue elevada en ambos grupos afectando a 25 de los pacientes de ambos grupos en el postoperatorio agudo. En las revisiones posteriores, la disminución es más evidente en el grupo de casos, en que disminuye a 16 pacientes, persistiendo en 24 pacientes del grupo control (Fig. 29). Las diferencias a los 3 meses casi alcanzaron la significación estadística.

Fig. 29: Evolución de la sensación de miembro fantasma.





#### 5.1.12.- Evolución del dolor de miembro fantasma.

La incidencia de **dolor de miembro fantasma** en el postoperatorio inmediato fue de un 75% en el grupo control y de un 60% en el grupo tratado con gabapentina (Fig. 30). Aunque inicialmente las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, se observa una progresiva disminución de los afectados en el grupo caso, que disminuyen hasta un 40%, mientras que en el grupo control esta cifra permanece prácticamente sin cambios en los dos controles siguientes, lo que hace que a los tres meses las diferencias alcancen la significación estadística ( $\chi^2:6,664$ ; p:0,010).

Fig. 30: Evolución del dolor de miembro fantasma.

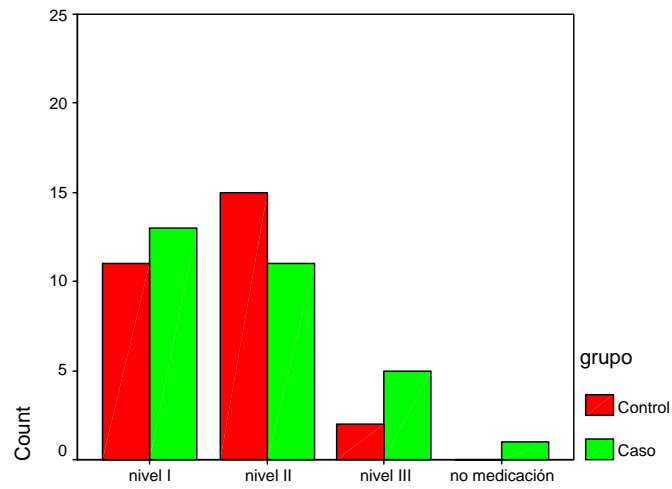




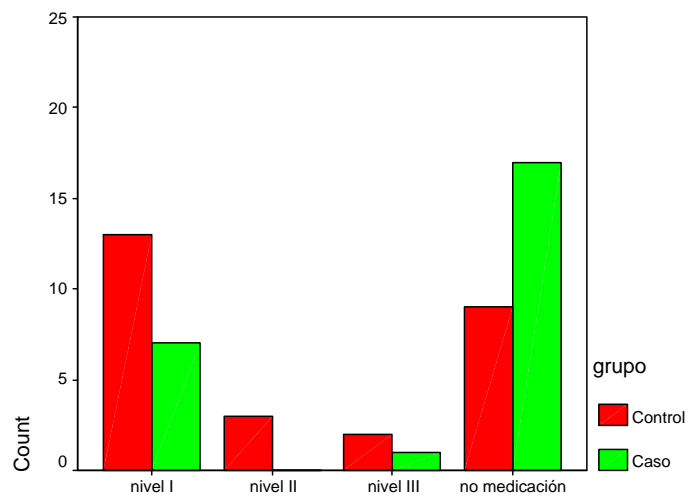
La **medicación analgésica concomitante**, agrupada en los tres niveles ya definidos, fue similar en los dos grupos en el postoperatorio agudo. En el grupo control el 53.6% de los pacientes utilizaron analgesia moderada y el 7.1% el analgesia intensa y en el grupo caso, 36.7% analgesia moderada y el 16.7% analgesia intensa. Sin embargo, el grupo tratado con gabapentina tiende disminuir el consumo de analgésicos progresivamente, hasta quedar sin tratamiento hasta el 80% de los pacientes en la revisión de los tres meses, frente a un 29.6% de los pacientes del grupo control (Fig. 31).

Las diferencias son prácticamente significativas en el control del mes ( $\chi^2$ : 7.52 p: 0.05) y claramente significativas a los tres meses ( $\chi^2$ : 14.31 p: 0.003).

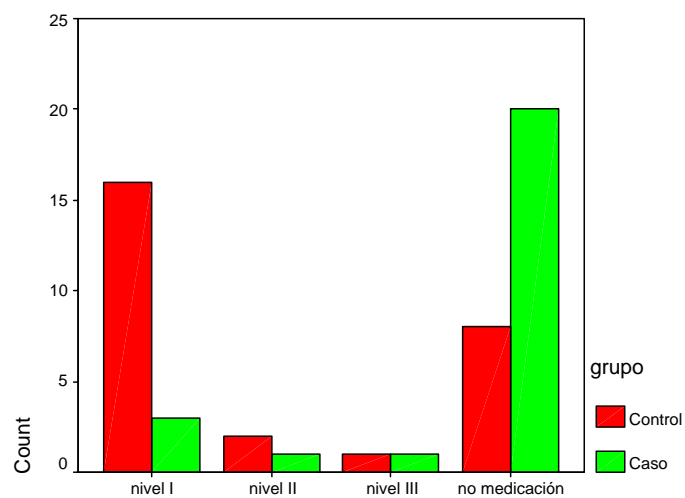
Fig. 31: Evolución nivel de medicación analgésica.



medicación rev. 1



medicación rev. 2

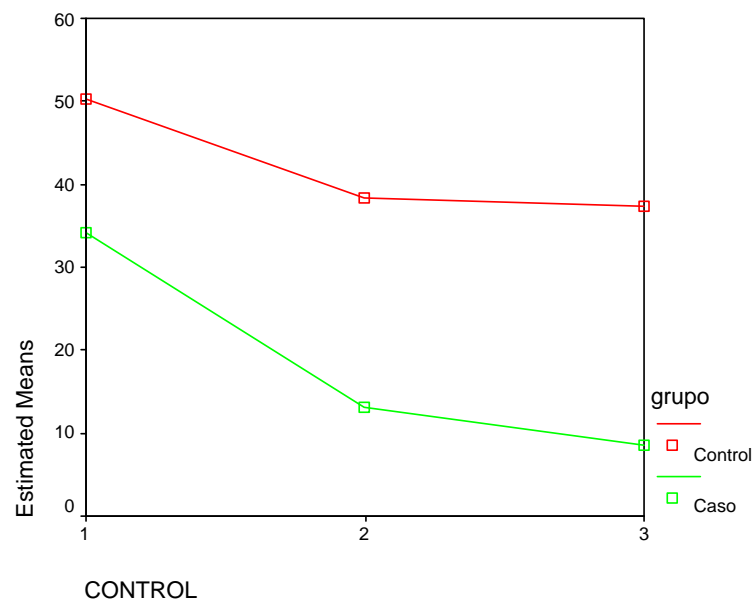


medicación rev.3

En la **evolución de la intensidad del dolor** postoperatorio se constató una disminución progresiva del EVA independientemente del grupo al que se perteneciera (ANOVA de medidas repetidas), este descenso es significativo en ambos grupos entre el postoperatorio agudo y el primer mes (F: 25.94;  $p < 0.001$ ), pero no entre el 2º y 3º control (F:2.28;  $p:0.137$ ).

Sin embargo, la diferencia en la puntuación entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (F:14.18;  $p < 0.0001$ ) y fue aumentando progresivamente en los sucesivos controles, con diferencias de 17.02, 22.88 y 26.47 puntos respectivamente(Fig.32).

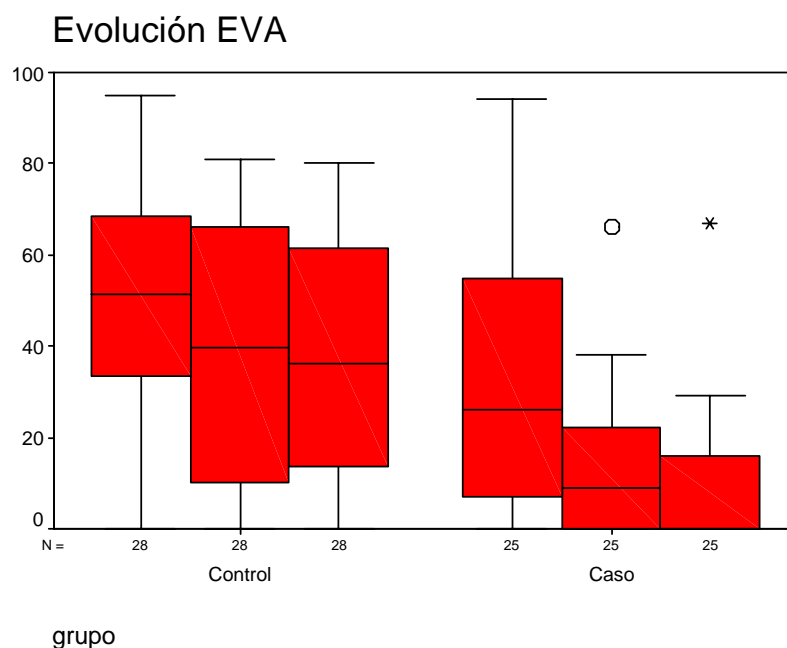
Fig.32.- Evolución medias del EVA.





La puntuación media en el postoperatorio agudo fue para el grupo control de 50.29mm y para el grupo caso de 34.16mm, con medianas de 51.5mm y 26mm respectivamente, pero en las revisiones del mes y 3 meses, la disminución de la puntuación global del EVA es mucho más evidente en el grupo en tratamiento con gabapentina (medias: 37.29 vs 8.60 y medianas: 36 vs 0) (Fig.33).

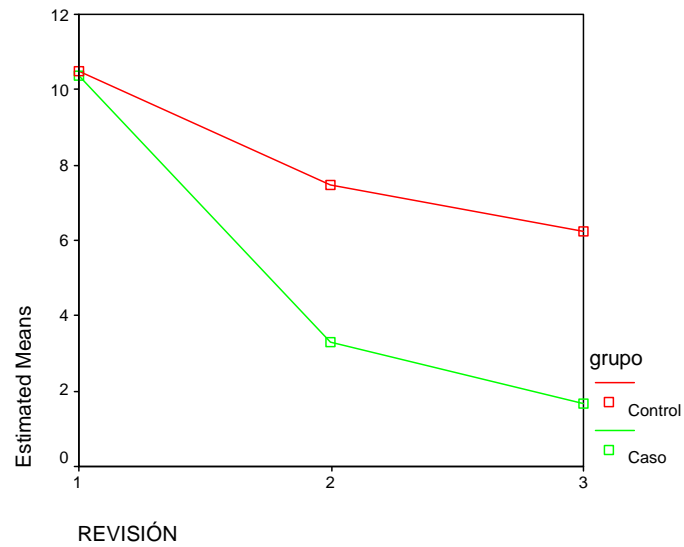
Fig. 33: Evolución EVA.



La evolución de la puntuación del **Test de Lattinen** mostró una disminución estadísticamente significativa en ambos grupos (ANOVA de medidas repetidas). El descenso se produjo tanto del postoperatorio inmediato a la revisión de los 30 días (F:73.89;  $p < 0.0001$ ), como de ésta a la de los 90 (F:10.01;  $p < 0.003$ ).

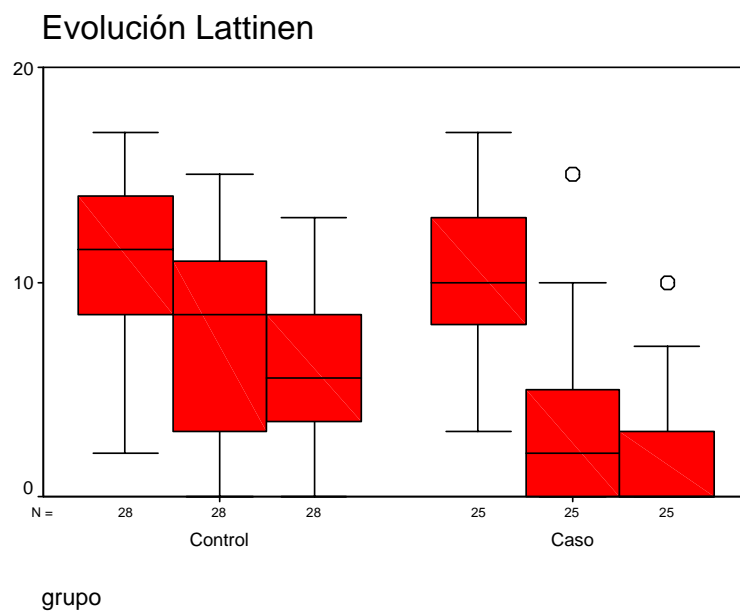
Sin embargo, el grupo intervención muestra puntuaciones inferiores, de modo que la diferencia de puntuaciones entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (F:11.059;  $p < 0.002$ ) (Fig. 34).

Fig. 34: Evolución medias Test Lattinen



La puntuación media en el postoperatorio agudo fue para el grupo control de 10.50 y para el grupo caso de 10.47, con medianas de 11.50 y 10 respectivamente, pero en las revisiones del mes y 3 meses, la disminución de la puntuación global del test es mucho más evidente en el grupo en tratamiento con gabapentina (6.25 vs 1.68) (medianas: 5.5 vs 0)(Fig.35).

Fig. 35: Evolución Test Lattinen.



## 5.2.- ESTADISTICA ANALITICA

### 5.2.1.- RELACIÓN ENTRE LA VARIABLE PREDICTORA Y LA VARIABLE RESPUESTA.

#### 5.2.1.1.- Incidencia de dolor de miembro fantasma.

A pesar de que el grupo tratado con gabapentina presentó una menor incidencia de DMF en el postoperatorio agudo (Tabla 16), las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron la significación estadística ( $\chi^2$ : 1,479; p:0,224).

Tabla 16: Incidencia DMF en postoperatorio.

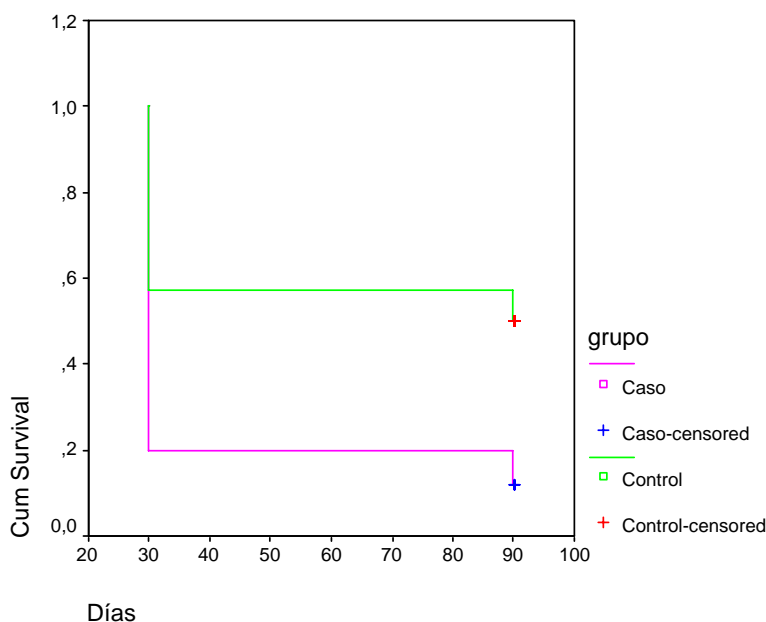
			dolor de miembro fantasma en rev1		Total
			no	si	
grupo	Control	n	7	21	28
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Caso	n	12	18	30
		%	40,0%	60,0%	100,0%
Total		n	19	39	58
		%	32,8%	67,2%	100,0%

El riesgo relativo fue de 0.80, aunque su intervalo de confianza incluyó la unidad (IC 95%: 0.56-1.15).

## 5.2.1.2.- Reducción del EVA en un 30%

Considerando como resultado una disminución del EVA en un 30% respecto de su valor en el postoperatorio agudo, en el grupo tratado con gabapentina el 80% de los pacientes habían conseguido esta reducción en el control realizado al mes, mientras que a los 3 meses el porcentaje se elevaba hasta el 88%. Estas cifras se redujeron al 43% y 50% respectivamente en el grupo histórico (Fig. 36).

Fig. 36: Curva supervivencia reducción EVA 30%.



Log Rank test: 9'24; p:0'0024

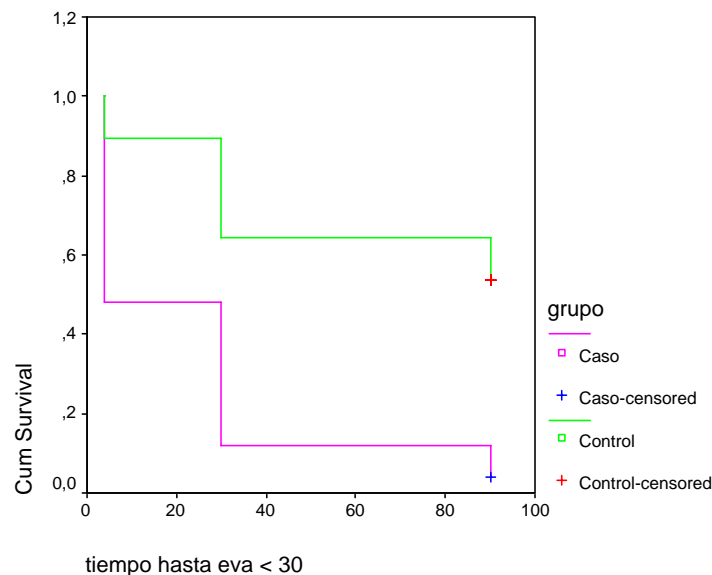
Así pues, las diferencias entre ambos grupos a los 3 meses son estadísticamente significativas ( $\chi^2:8,75$ ;  $p<0,003$ ).

El riesgo relativo (RR) entre expuestos y no expuestos es 1.76 (IC 95%: 1.18-2.62). La diferencia de riesgos o riesgo atribuible (RA) es de 0.38 (IC 95%: 0.15-0.60); y su inversa o número necesario a tratar (NNT) es 2.63 pacientes.

### 5.2.1.3.- Reducción del EVA por debajo de 30mm.

Considerando como evento final la obtención de de un EVA **inferior a 30mm**, lo que podemos considerar un dolor leve, se aprecia una clara superioridad en los pacientes tratados con gabapentina, que presentan cifras inferiores a 30 en el 52%, 88% y 96% de los pacientes en los días 4, 30 y 90. Estas cifras se reducen al 10%, 35% y 46% en el grupo control (Fig. 37).

Fig. 37: Curva supervivencia reducción EVA por debajo 30mm



Log rank test 20.72.  $P < 0.00001$

Las diferencias entre ambos grupos, evaluadas a los 90 días fueron estadísticamente significativas ( $\chi^2$ : 15,4 ;  $p$ :0,0001).

El riesgo relativo en este caso es de 2.07 (IC 95%: 1.38-3.10), el riesgo atribuible es 0,49 (IC 95%: 0.28-0.69) y el NNT es 2.04.

### 5.3.- ANALISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX

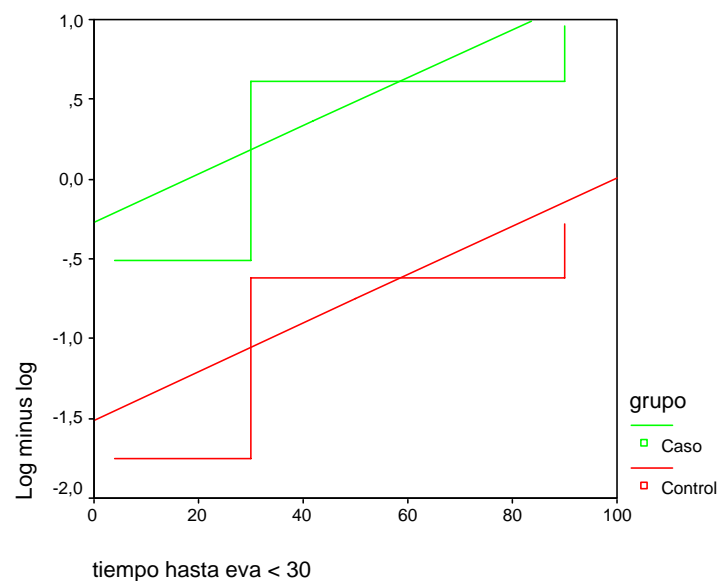
Se ha considerado como variable respuesta la consecución de un EVA<30 en los distintos controles realizados, incluyendo como variables de control en el modelo de riesgos proporcionales el grupo, la edad, el sexo, la presencia de dolor antes de la amputación, el tipo de anestesia y el nivel de amputación.

El modelo final, obtenido por el procedimiento de exclusión secuencial, sólo incluye la variable grupo, que además resulta estadísticamente significativa. La toma de gabapentina multiplica por 3.44 el riesgo de alcanzar un EVA<30, y es su administración la única variable que explica esta diferencia entre ambos grupos.

VARIABLE	B	E.E.	SIGNIFICACIÓN	EXP (B)	I.C. 95%	
					INF	SUP
<b>Grupo</b>	1,2370	0,3592	0,0006	3,4452	1,7040	6,9658

En la representación gráfica se observa cómo el modelo cumple el requisito de proporcionalidad (Fig.38).

Fig. 38: Comparación del supuesto de proporcionalidad del modelo de regresión de Cox.



## 6.- DISCUSION

La amputación de un miembro es un hecho inesperado en los pacientes traumáticos, siendo habitualmente corto el intervalo de tiempo entre el momento de la lesión y la cirugía de amputación. En etiologías como neoplasias o insuficiencia vascular o diabetes, el tiempo de actuación, aunque con excepciones (isquemia aguda, gangrena evolucionada, etc.) suele dar un margen de actuación en la valoración y la preparación del paciente para la cirugía.

Numerosos estudios, apoyándose en las bases de la analgesia preventiva<sup>146,68, 159, 149, 151</sup> han diseñado diversos tratamientos dirigidos a la prevención del dolor de miembro fantasma y dolor de muñón postamputación. La elevada incidencia de este tipo de dolor, su frecuente tendencia a la cronicidad y su difícil manejo terapéutico con frecuentes fracasos pese a la utilización de múltiples tratamientos farmacológicos, físicos y quirúrgicos, justifican ampliamente la búsqueda de nuevos enfoques de esta patología, orientándonos hacia un modelo de PREVENCIÓN del dolor.

En la práctica clínica es más fácil controlar un dolor en sus comienzos que cuando está establecido<sup>160</sup>, pero además, cuando un analgésico es administrado antes del estímulo doloroso, la consecuente percepción del dolor es prevenida, retrasada o atenuada en mayor proporción que cuando se administra el analgésico tras el estímulo doloroso. Este efecto se ha denominado "preemptive analgesia"<sup>161</sup>. La gran mayoría de estudios de analgesia preventiva en el dolor postamputación se basan en la administración epidural preoperatoria de opiáceos y/u anestésicos<sup>68,159,146</sup> o en la colocación de catéteres en el nervio periférico durante la intervención quirúrgica con posterior infusión continua de anestésicos<sup>149,151</sup>. Se han realizado diversos estudios mediante bloqueo epidural 3 días y 24 horas antes de la cirugía con anestésicos y

mórficos, obteniendo buenos resultados en cuanto a disminución de la incidencia de dolor de miembro fantasma en los pacientes en el postoperatorio y a los 6 meses<sup>145,146,162</sup>. Sin embargo, posteriormente, Nikolajsen y Lambert<sup>159</sup> en estudios randomizados concluyen que la infusión epidural preoperatoria de bupivacaina y morfina, no se muestra eficaz en la prevención del dolor, obteniendo cifras de dolor de muñón postamputación y dolor de miembro fantasma similares al curso natural del dolor postamputación.

Los estudios realizados con infusión continua de anestésicos en catéteres directamente a nivel del nervio periférico también son contradictorios. Morey<sup>163</sup>, Lambert y Elizaga en diferentes estudios no pudieron demostrar la capacidad de prevención del dolor de miembro fantasma con esta técnica, aunque sí que se muestra eficaz en la reducción del dolor previo a la cirugía y en el dolor postquirúrgico inmediato. Otros estudios sí refieren en sus resultados menor incidencia de DMF, pero presentan limitaciones como muestras de pequeño tamaño, ausencia de aleatorización o estar basados en revisiones retrospectivas<sup>150,151</sup>.

Esta controversia de resultados en la analgesia preventiva para el dolor postamputación, contrasta con la evidencia experimental que ha demostrado los cambios que acontecen en el sistema nociceptivo tras la lesión del nervio. La discrepancia de los resultados experimentales y clínicos, es probablemente debida a la complejidad de circunstancias que confluyen en los pacientes reales y que pueden influir en los resultados, mientras en laboratorio estos factores suelen estar controlados. También se ha sugerido que los tiempos de analgesia deberían ser más extensos en el periodo perioperatorio<sup>164</sup>.

En la prevención de dolor postoperatorio, en diversos tipos de cirugía abdominal, ginecológica, torácica y maxilofacial, se han utilizado otras vías de administración de fármacos como la intravenosa, transdérmica u oral para AINEs, mórficos, o antagonistas NMDA. También en la prevención de dolores neuropáticos como la neurálgia postherpética se han ensayado fármacos vía oral como la amitriptilina. Sin embargo es escasa la literatura sobre prevención



del dolor postamputación con tratamientos no invasivos. En 1999, Ribera<sup>102</sup>, en una revisión de pacientes con dolor neuropático tratados con gabapentina, presentó los resultados de 8 casos de amputación por osteosarcoma que recibieron este fármaco de forma preventiva (entre 3 y 5 días antes de la amputación), pero no de forma aislada, sino junto a un bloqueo epidural con anestésico local y fentanilo. En esta serie los autores refieren buenos resultados para el dolor de miembro fantasma en el 87.5% de los casos.

Esta escasez de estudios que ofrezcan alternativas eficaces e inocuas en una patología como la que nos ocupa, con cifras de incidencia tan elevadas y su consecuente repercusión socioeconómica, merece intentar buscar una alternativa de tratamiento de fácil administración por parte de los sanitarios y fácil cumplimentación por parte de los pacientes.

El presente estudio se diseñó con un único fármaco de administración oral, que desde los inicios de su comercialización ha destacado por su excelente tolerabilidad, seguridad y notable efectividad en el tratamiento del dolor neuropático<sup>19,72,165,112</sup>. Todo ello junto con la prácticamente ausencia de interacciones medicamentosas, distinguen a la gabapentina entre el resto de fármacos orales disponibles para el tratamiento de este tipo de dolor.

Nuestra población de estudio es una muestra de pacientes sometidos a amputación programada de miembro inferior por problemas asociados a enfermedad vascular periférica y/o diabetes que no han sido resueltos con tratamiento conservador. La etiología más frecuente fue en ambos grupos la isquemia. El hecho de prescindir de otras posibles etiologías, podría ser considerado como una limitación del estudio, pero se hizo con la finalidad de conseguir la mayor homogeneidad posible entre los pacientes, ya que los grupos no eran aleatorizados. Además los pacientes traumáticos presentan el inconveniente de que la precocidad de la amputación no permite alcanzar en el preoperatorio la dosis adecuada de gabapentina y los pacientes oncológicos,

suelen llevar otras terapias concomitantes que podrían influir en la realización del estudio. El hecho de que los pacientes, de igual etiología, pertenezcan a un mismo equipo quirúrgico, y tengan continuidad en el tiempo (años 2002 y 2003), aseguró además una homogeneidad en criterios médicos, técnicas quirúrgicas y medicación analgésica concomitante.

Analizando el sexo de la muestra, al igual que en otras series de amputados vasculares, en nuestro grupo caso existe un predominio de varones (70%) frente a mujeres. Algunos autores han descrito una mayor frecuencia de dolor de miembro en varones, sin embargo, como ocurre en la mayoría de series<sup>7,10,8,21,27</sup>, en este estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sexo respecto a la prevalencia del dolor de miembro fantasma.

La influencia del dolor preamputación en el posterior desarrollo de dolor de miembro fantasma ha sido ampliamente descrita en la literatura<sup>8,10,32</sup>. Basándose en las teorías de las memorias somatosensoriales, Melzack<sup>33</sup> sugiere que las experiencias dolorosas intensas y repetidas acaban por formar una representación neuronal del dolor, que podría ser activado tras la amputación, por impulsos aferentes, aunque solo parte del miembro está presente. Además de Melzack, otros autores como Nickolajsen y Jensen<sup>7,11</sup> refieren una incidencia significativamente más alta de dolor de miembro fantasma en el postoperatorio de pacientes amputados de miembro inferior con dolor preamputación. Sin embargo, en nuestra muestra esto no ocurre en ninguno de los dos grupos del estudio. En un estudio reciente Driskstra, tampoco encontró relación significativa con esta variable.

Además del dolor preamputación Dijkstra, en su estudio multivariante sobre factores de riesgo para el dolor de miembro fantasma, concluye considerando como factores de riesgo la amputación de miembro inferior con

respecto al superior y la amputación bilateral con respecto a unilateral. En nuestros pacientes, ninguna de estas variables ha podido estudiarse por ser todos de miembro inferior y los amputados bilaterales no lo han sido en el mismo acto quirúrgico, sino con meses de diferencia.

También se ha descrito como factor predisponente el nivel de amputación considerando, en el miembro inferior, proximal por encima de la rodilla y distal por debajo. En nuestros resultados si que existió un aumento de casos de dolor de miembro fantasma en las amputaciones proximales con respecto a las distales, aunque no se alcanzó la significación estadística, como ocurre en otros estudios (Jensen<sup>7,11</sup>, Dijkstra y Morey). Nikolajsen sí encuentra una posible relación aunque en el límite de la significación.

Respecto al tipo de anestesia utilizada, Katz y Melzack , describieron como la percepción de las lesiones producidas en el momento de la cirugía contribuyen a la formación de memorias somatosensoriales y su influencia en el posterior desarrollo del dolor de miembro fantasma. En base a ello, la anestesia raquídea podría prevenir la aparición del dolor fantasma al conseguir un bloqueo de los impulsos nociceptivos procedentes de la lesión de nervios, tejidos y hueso durante el acto quirúrgico a nivel de la médula espinal. Sin embargo estudios posteriores como el de Morey, en su serie de 39 pacientes no encontró relación significativa entre el tipo de anestesia y el dolor fantasma postamputación. Nuestra muestra presenta un predominio de anestesia raquídea en ambas cohortes, pero tampoco existe una relación significativa con el desarrollo de dolor o sensación fantasma.

La sensación fantasma, tiene una incidencia algo más elevada que el dolor de miembro fantasma. En la literatura se alcanzan cifras entre el 79% y el 87%<sup>28,6,27,163</sup>. En nuestro estudio, en la cohorte de control, referían sensación fantasma el 89.3% de los pacientes en la primera revisión y un 85.7% a los 3 meses. La serie de Jensen que recoge resultados a una semana y 6 meses postamputación aporta resultados similares (84% y 90% respectivamente). Sin

embargo, la cohorte en tratamiento con gabapentina, inicialmente presenta una incidencia similar (83.3%) pero a los 3 meses descendió al 64%, coincidiendo esta disminución, aunque no en la misma proporción, con la de casos de dolor de miembro fantasma. Estos resultados casi alcanzaron la significación estadística ( $p= 0.06$ ).

La incidencia del dolor de miembro fantasma varía en la literatura clásica con un amplio rango, sin embargo, la mayoría de las series de la última década coinciden en cifras cercanas a un 85%<sup>6,8,14,54</sup> dependiendo, en muchos casos, de la etiología de la amputación, ya que se ha descrito una mayor incidencia en amputados de origen vascular<sup>166</sup>. En series de amputados vasculares como la de Jensen, con 58 pacientes de una edad media de 69.8 años, la incidencia a los 8 días postamputación es de un 72%, decreciendo con el tiempo hasta un 67% a los 6 meses. Resultados similares obtiene Nikolajsen en una serie de 58 pacientes, de edad media 72 años, sometidos a amputación de origen vascular y diabético, con una incidencia de dolor de miembro fantasma del 67% en la primera semana postamputación y del 68% a los 3 meses de evolución. Estos resultados son comparables a los de nuestro estudio para el grupo control, que tiene una edad media de 70 años y la incidencia obtenida en el postoperatorio fue del 75% y, como ocurre en la serie de Nikolajsen, en el último control seguía siendo la misma.

Sin embargo el grupo tratado con gabapentina, de similar edad (68 años), en el postoperatorio agudo presentó una incidencia del 60%, y esta cifra desciende en el tiempo disminuyendo en los controles evolutivos del mes y tres meses, de modo que la incidencia a los tres meses es del 40%, alcanzando las diferencias la significación estadística.

En la literatura los estudios de prevención del dolor de miembro fantasma con analgesia epidural, se han realizado con muestras similares (entre 15 y 19 pacientes en cada rama). Bach<sup>144</sup> y Jahangiri encontraron que a los 6 meses postamputación, la incidencia de DMF entre los pacientes con bloqueo

epidural fue significativamente más baja que en los pacientes con tratamiento convencional. Sin embargo, posteriormente en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego la incidencia no es inferior a la de los controles con placebo en la primera semana postoperatorio ni a los 3 ni 6 meses. De igual modo, Lambert al comparar en ensayo clínico analgesia epidural 24 horas antes de la cirugía con analgesia mediante cateter perineural desde el momento de la cirugía, obtiene una mejoría del dolor postoperatorio a los 3 días, pero concluyen que no previene la aparición del dolor de miembro fantasma, con una incidencia a los 6 meses similar a la evolución natural de éste tipo de dolor.

Tomando como resultado la incidencia en la primera semana postoperatorio, en los estudios de prevención del dolor de miembro fantasma con analgesia epidural, sólo Jahangiri encontró diferencias significativas, pero en este estudio sólo se tomó como significativo el dolor de más de 3 en una escala de 0-10, por lo que no se trata de una incidencia real, ya que suponen un sesgo los casos en que existe dolor aunque de escasa intensidad.

En nuestro estudio las diferencias en la incidencia de dolor de miembro fantasma en el postoperatorio agudo entre ambas cohortes no fueron significativas. Sin embargo, el diseño del estudio no tiene poder estadístico para esta afirmación, puesto que el tamaño muestral necesario para detectar, por ejemplo, una bajada del 15% en la incidencia con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% sería de 150 pacientes en cada rama.

Dado el número de amputaciones en el centro de realización del estudio, hubieran sido necesarios unos 15 años para completar ambas cohortes de estudio, lo que lo convierte en inabordable o, como alternativa, realizar el estudio a nivel multicéntrico.

La valoración de la intensidad del dolor mediante el EVA objetiva la efectividad de la gabapentina en el tratamiento del dolor de miembro fantasma. Es habitual en la literatura la clasificación del dolor en tres categorías (leve, moderado e intenso) dividiendo en tercios la Escala Visual Analógica.

En los pacientes que desarrollan dolor, la media el EVA de los pacientes del grupo control fue de moderada intensidad (50.29 en revisión 1 y 37.29 en revisión 3), coincidiendo con la intensidad descrita en otros estudios<sup>22,23</sup> para el dolor de miembro fantasma. En el grupo tratado con gabapentina, el EVA inicial fue significativamente inferior (34.6mm), pero además continuó descendiendo en las revisiones del mes (13.6mm) y tres meses (8.6mm), aumentando significativamente sus diferencias con las puntuaciones del grupo control.

Son frecuentes los estudios que consideran como un dolor susceptible de tratamiento aquel que en la EVA se sitúa por encima de 30mm<sup>167,146,163,168</sup> e incluso por encima de 40mm. Tomando como referencia este límite (30mm), sólo un 4% de los pacientes del grupo tratado con gabapentina presentarían un dolor significativo a los 3 meses postamputación, frente a un 54% del grupo control. Pero además, si nos fijamos en la evolución en el tiempo en que consiguen los pacientes este descenso del dolor es más rápido en el grupo caso, con un 88% en los 30 días postoperatorio, frente al 35% del grupo control.

Es conocido que la historia natural del dolor de miembro fantasma tras la amputación es hacia una disminución progresiva de la intensidad del dolor, y así lo constata la evolución del EVA, que muestra un descenso significativo en el primer mes postoperatorio en ambos grupos. Sin embargo, la disminución de puntuación es más evidente en el grupo tratado con gabapentina, de modo que al mes, la puntuación media del EVA (13.16) ya se encuentran por debajo de 30mm (dolor leve), mientras que el grupo control continúa con dolor de intensidad moderada (media:38.43).

En el tratamiento del dolor neuropático, el tiempo que tarda la gabapentina en conseguir su efecto terapéutico suele ser como mínimo de dos semanas, ya que las características intrínsecas del fármaco nos obligan a una titulación paulatina para evitar efectos indeseados. Sang-Ho y To<sup>169</sup> en

pacientes con dolor neuropático secundario a lesión medular, alcanzan beneficios entre las semanas 2 y 4 y la mejoría se incrementa paulatinamente hasta el 6º mes. Bone en su ensayo clínico con gabapentina en DMF objetiva una diferencia del EVA significativa frente a placebo a partir de la 6ª semana de tratamiento, encontrándose la media del EVA en sus pacientes en este momento por debajo de 30mm. La mayor rapidez del efecto terapéutico en nuestros pacientes, es probablemente debido a la precocidad en establecerse el tratamiento, ya que los pacientes de Bone fueron seleccionados con dolor de miembro fantasma de más de 6 meses de evolución y resistente a otras terapias previas.

Estudios recientes<sup>170</sup> sugieren que una reducciones del 30% en las escalas numéricas para medición del dolor son clínicamente importantes. Aplicando este mismo criterio comparando el EVA del postoperatorio agudo con el obtenido a los 3 meses, los resultados muestran que el evento ocurrió en un 88% de la cohorte tratada frente a solo un 50% del grupo control siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.003$ ).

La gabapentina ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con neuropatía diabética con un NNT de 3.8<sup>108</sup> y en la neuralgia postherpética con NNT de 3.2 . Considerando en este estudio como resultado el descenso de un 30% en el EVA la gabapentina alcanza un NNT de 2.63. Este NNT lo podemos comparar al obtenido en otros estudios de dolor de miembro fantasma en que para la misma reducción del dolor el NNT para la morfina IV de 1.9. , sin embargo para la lidocaina fue de 3.8. Cuando consideramos con resultado un EVA por debajo de 30 mm, es decir un dolor de intensidad leve, el NNT de nuestro estudio mejora a 2.04.

Puesto que el dolor que nos ocupa tiende habitualmente a la cronicidad, la valoración de su intensidad mediante el EVA sería insuficiente. El dolor crónico precisa además una valoración multidimensional por la afectación global que supone en la vida del individuo. El Test de Lattinen, utilizado con

frecuencia actualmente en nuestro entorno<sup>157,158</sup>, se consideró el más adecuado por su simplicidad de realización y por valorar, entre otras características del dolor, el consumo de analgésicos por parte del paciente.

En la literatura internacional, como instrumento de medición multidimensional del dolor, destaca el *McGill Pain Questionnaire*<sup>171</sup> (MPQ), del que existe una versión en castellano (McGill Pain Questionnaire Spanish Version). Este cuestionario proporciona información subjetiva del paciente en las dimensiones sensorial, afectiva y evaluativa. Sin embargo, no hemos elegido el MPQ para este estudio porque consta de 66 descriptores agrupados en 19 subclases, por lo que su aplicación práctica es dificultosa para completar por algunos pacientes y exige un tiempo del que no siempre se dispone en la consulta.

Los resultados del Test de Lattinen en ambas cohortes son similares en el primer control postoperatorio (10.50 vs 10.47), pero en las revisiones del mes y 3 meses, la disminución de la puntuación global del test es mucho más evidente en el grupo en tratamiento con gabapentina (6.25 vs 1.68) siendo las diferencias entre ambos grupos significativas. Perez-Barrero en un estudio prospectivo sobre tratamiento de dolor neuropático postlaminectomía con gabapentina, obtiene similares resultados. Sus pacientes experimentaron una mejoría del dolor objetivada mediante el EVA y una mejora en la calidad de vida de los pacientes que se refleja en un descenso en el Test de Lattinen, que también se hace significativo al mes y 3 meses de tratamiento .

En cuanto a la posología, en la literatura, las dosis de gabapentina que se han mostrado eficaces en el tratamiento del dolor neuropático cubren un amplio rango dependiendo, en parte, del origen del dolor. En una reciente revisión de sobre posología de la gabapentina en dolor neuropático, Backonja presenta una serie de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en que las dosis efectivas oscilan entre 900 y 3600mg. A lo largo del tiempo se observa un cambio en cuanto a las dosis alcanzadas. Inicialmente dos



importantes ensayos clínicos utilizaron dosis de hasta 3600mg/día para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia postherpética. Sin embargo, estudios posteriores<sup>112,116,158</sup> tienden a dosis inferiores y obtienen buenos resultados en diferentes síndromes de dolor neuropático con 900, 1200 y 2400mg/día.

En los estudios sobre el efecto de éste fármaco en el dolor de miembro fantasma<sup>102,114,172</sup> la dosis media utilizada es de 1200mg/día, aunque oscila entre 900 y 2400mg/día

En la cohorte de tratamiento de nuestro estudio, la dosis más frecuente en las revisiones del mes y los 3 meses fue de 900 mg/día (56.7%), oscilando el rango entre 900 y 1800mg/día. Estas dosis se muestran ligeramente inferiores a las habituales en la literatura, pero hay que tener en cuenta que la muestra la componen pacientes de avanzada edad, con pluripatología y habitualmente polimedicados, por lo que se intentó mantener la mínima dosis que fuese eficaz para controlar el dolor con una intensidad leve (por debajo de EVA=30) prefiriendo no eliminar completamente el dolor a provocar la aparición de posibles efectos secundarios.

La evidente mejoría del grupo tratado con gabapentina tanto en el número de casos, como en la intensidad del dolor, se acompañó además de un descenso en el consumo de medicación analgésica concomitante, que fue similar en el postoperatorio agudo en ambas cohortes del estudio, mientras que en la

valoración del mes y los 3 meses, el grupo tratado con gabapentina tiende a disminuir la toma de analgésicos progresivamente, hasta quedar sin tratamiento coadyuvante hasta el 80% de los pacientes, frente al 29.6% del grupo control.

Respecto al tipo de medicación utilizada al mes los tres meses, en ambas cohortes predomina el nivel I (metamizol) y tan solo un paciente de cada grupo consume opioides como analgesia (nivel III). Estos resultados coinciden con otros estudios como el de Smith con una serie de amputados de más de un año de evolución en que los fármacos más frecuentemente utilizados por los pacientes con dolor de miembro fantasma pertenecen al primer escalón de la escala analgésica de la OMS (AINEs y paracetamol) aunque un 33.3% utilizaba paracetamol con codeína.

Los tratamientos farmacológicos para el dolor neuropático suelen acompañarse de frecuentes efectos adversos, no solo por la medicación específica, sino porque muchos de los pacientes son de avanzada edad, con comorbilidad añadida y toman otras medicaciones. Las ventajas de la gabapentina frente a otros anticonvulsivantes tradicionales incluyen su baja toxicidad y la relativa escasez de efectos adversos. Además, los ajustes posológicos suelen ser sencillos y no se precisa de realización de análisis de laboratorio para monitorizar los posibles efectos secundarios o las concentraciones terapéuticas. Los efectos adversos más frecuentemente asociados a la gabapentina incluyen somnolencia, mareo, cefalea, ataxia, fatiga, náuseas y molestias gastrointestinales<sup>108,111,124,127</sup>. Sin embargo, estos síntomas son generalmente de intensidad leve o moderada y de naturaleza pasajera, desapareciendo, a menudo, en las dos primeras semanas tras su aparición. En la literatura<sup>85,102,158,173</sup> los porcentajes de efectos adversos oscilan entre el 20 y 35%, pero habitualmente no obligan a la retirada del fármaco. En este estudio, también la tolerancia de la gabapentina fue buena. El efecto secundario más frecuente fue la somnolencia en 7 casos y en dos de ellos se acompañó de obnubilación y desorientación. En 5 de los casos los pacientes terminaron el estudio con buena tolerancia del fármaco no siendo necesaria la retirada del mismo.

En la cohorte de tratamiento con gabapentina 5 pacientes (16.6%) no terminaron el estudio. En dos pacientes se retiró el fármaco por efectos adversos. Uno de ellos se trataba de una mujer de 91 años polimedicada que presentó somnolencia y desorientación pese a mantener una dosis de 600mg/día y el otro caso fue un varón de 78 años que sufrió una descompensación de su EPOC en el postoperatorio agudo, acompañándose de hipotensión disnea y somnolencia y desorientación, retirándose la gabapentina y el tramadol . El tercer caso de retirada del paciente del estudio no fue por efectos secundarios, sino por inicio en el postoperatorio agudo de un cuadro de deterioro general secundario a hematoma epidural temporo-parietal, junto con crisis tonicoclónicas (relacionadas con un estado de hiponatremia) que precisaron la introducción de otros anticonvulsivantes (fenitoina y neosidantoina) para su control, siendo este un criterio de exclusión del estudio. Los dos casos restantes son una pérdida de seguimiento por no acudir la paciente a los controles e imposibilidad de localizarla y éxitus de un paciente de 87 años con múltiple patología asociada e insuficiencia renal que falleció a los 6 días de la amputación por fallo multiorgánico.

Una de la principales limitaciones de este estudio es el corto periodo de seguimiento de los pacientes, dado que la historia natural del DMF presenta modificaciones del dolor disminuyendo espontáneamente en intensidad y frecuencia a lo largo de los dos primeros años postamputacion.

Sin embargo, se consideró adecuado el seguimiento de tres meses por dos razones. La primera porque es en estos meses cuando mayor prevalencia e intensidad alcanza el DMF, por lo que un tratamiento efectivo aportaría al paciente una mejoría cuando la repercusión del dolor es más importante tanto a nivel físico como psicológico y además, evitaría la temida cronificación del dolor. Y en segundo lugar, porque el tipo de paciente elegido para el estudio (amputados vasculares, de avanzada edad y con pluripatología) no suelen tener una larga esperanza de vida y en otros estudios el número de pérdidas por

exitus es muy elevado en seguimientos a 6 y 12 meses (24% , 40% ) al igual que las pérdidas por falta de seguimiento (33.3%<sup>174</sup>).

También hay que considerar la dificultad que supuso, en algunos pacientes, el distinguir entre el dolor de miembro fantasma y el dolor de muñón postquirúrgico en el postoperatorio agudo, por lo que el valor del EVA en la primera revisión, para ambos tipos de dolor es común.

Pese al carácter histórico de los controles de este estudio, la obtención de los datos necesarios fue completa gracias a los protocolos de seguimiento de amputados del Servicio de Rehabilitación, que se adjuntan a la historia clínica y además se realizó una regresión de cox multivariante para el control de posibles factores de confusión. Sin embargo, sería necesario la realización de un estudio randomizado y controlado con placebo para una mayor fiabilidad de los resultados, aunque siempre queda la duda ética de no administrar a los pacientes con dolor un fármaco que previamente ya se ha mostrado eficaz en el tratamiento del dolor de miembro fantasma.

Otro factor a tener en cuenta sería la posibilidad de administrar el fármaco en el postoperatorio agudo en aquellos pacientes en que no fuese posible hacerlo previamente a la cirugía, ya que una revisión actualizada sobre "preemptive analgesia" nos plantea dudas del beneficio de la analgesia preventiva preincisional frente a la postincisional en una revisión sistemática de ensayos clínicos.

Como resumen, podemos considerar que posiblemente, la gran efectividad del tratamiento con gabapentina que se obtiene en este estudio para conseguir como resultado final una ausencia de dolor o un dolor leve, sea debida a la administración preoperatoria del fármaco, ya que en el periodo postoperatorio agudo se observa una disminución en la intensidad del dolor

quirúrgico postamputación y en la evolución, un descenso de la intensidad del dolor de miembro fantasma que es superior y de inicio más precoz que con la terapia analgésica convencional. Estos resultados nos indican que la analgesia preventiva con gabapentina en pacientes con amputación mayor de miembro inferior, podría atenuar o prevenir el desarrollo de los cambios fisiopatológicos neuronales que siguen a la amputación y están implicados en el desarrollo del dolor fantasma.

Los resultados anteriormente expuestos, junto con la sencillez de administración, la excelente tolerabilidad y la seguridad del fármaco, podrían convertir a la gabapentina en una alternativa terapéutica de primer orden para el dolor de miembro fantasma mediante su introducción preoperatoria, si bien para aceptar esta afirmación son necesarios otros estudios.

---

## 7.- CONCLUSIONES.

- 1) En la población de estudio no se han hallado factores previos a la amputación ni relacionados con la cirugía que se asocien a la aparición de dolor de miembro fantasma.
- 2) En el grupo control, la incidencia de dolor de miembro fantasma ha resultado similar a la descrita en la literatura durante el periodo de seguimiento.
- 3) La administración de gabapentina preoperatoria no disminuye la incidencia de dolor de miembro fantasma en la primera semana postamputación, pero sí a los 3 meses de evolución.
- 4) El tratamiento precoz con gabapentina tiene un efecto analgésico en el dolor de miembro fantasma que es mayor y de inicio más precoz que la analgesia convencional aislada.
- 5) El tratamiento con gabapentina reduce el uso de medicación analgésica concomitante a partir del primer mes postoperatorio.
- 6) A los tres meses postamputación, el tratamiento con gabapentina ha conseguido un adecuado control del dolor de miembro fantasma (desaparición o dolor leve), en el 96% de los pacientes.

## ANEXO I

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña. \_\_\_\_\_

Declara que:

1.- Ha sido informado sobre la realización de un estudio de investigación sobre la efectividad de la gabapentina en la prevención y tratamiento del dolor postamputación, que se está llevando a cabo en el Servicio de Rehabilitación del hospital Dr. Peset de Valencia, conociendo lo que supone participar en dicho estudio como es:

- Participar en el estudio supondrá recibir un tratamiento con gabapentina además de la medicación que habitualmente se recibe para el tratamiento del dolor postamputación.
- La gabapentina es un fármaco de uso autorizado desde 1995 y está indicado, tras una extensa investigación preclínica y estudios clínicos, como tratamiento de primera elección para el dolor neuropático.
- A los pacientes que participen en el estudio se les valorará mediante unos cuestionarios para el dolor, al mes y los 3 meses tras la amputación.
- La información obtenida solo se utilizará con fines de investigación, siendo información totalmente confidencial a la que solo tendrán acceso los médicos que participen en el estudio de investigación.
- Cualquier paciente que haya firmado esta hoja dando su consentimiento informado puede renunciar a seguir participando en el estudio en cualquier momento, tanto mientras dure el tratamiento como después del alta.

2.- Después de haber sido debidamente informado/a DA SU  
CONSENTIMIENTO A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

En Valencia, a            de            de

## ANEXO II

## PROTOCOLO AMPUTADOS MIEMBRO INFERIOR

## VALORACION INICIAL

Nombre:					
Nº Historia:			Teléfono:		
Sexo: H M			Fecha nacimiento:		
AP:					
Etiología amputación:					
Dolor preamputación: SI NO					
Tiempo evolución:					
Tipo:					
Intensidad: EVA:					
<b>LATTINEN:</b>					
INTENSIDAD	Sin dolor	Leve	Moderado	Intenso	Insoport
FRECUENCIA	Nunca	Raro	Frecuente	Muy frecu	Continuo
USO ANALGESICOS	Ninguno	Ocasional	Moderado	Alto	Excesivo
ACTIVIDAD	Ninguna	Ligera	Moderada	Precisa ayuda	Encamado
SUEÑO	Normal	Desp.ocasi	Desp.frec.	Insomnio	Hipnótico
Observaciones:					









## ANEXO III

### PAUTA DE ANALGESIA DOLOR LEVE

FARMACO - DOSIS	HORARIO
<b>Tramadol:</b> 1 amp.100mg IV 2-3 min*	00:00 h
<b>Metamizol magnésico:</b> 1amp 2g S-50ml IV 30 min*	06:00 h y 18:00 h
<b>Tramadol:</b> 100 mg V.O.	12 h
<b>Lorazepam :</b> 1comp 1mg V.O. Si precisa	23 h

### PAUTA DE ANALGESIA DOLOR MODERADO

FARMACO - DOSIS	HORARIO
<b>Metamizol magnésico</b> 1amp 2g S-50ml IV 30 min*	00:00, 06:00, 12:00 y 18:00 h
<b>Tramadol</b> 1 amp.100mg IV 2-3 min*	03:00, 09:00, 15:00 y 21:00 h
<b>Lorazepam</b> 1comp 1mg V.O. Si precisa	23 h

### PAUTA DE ANALGESIA DOLOR INTENSO

Inicio: 1 Sevredol comp 10mg + 1 MST comp 10 mg (2h tras Sevredol) y continuar:	
FARMACO - DOSIS	HORARIO
<b>MST</b> 1 comp MST V.O.	08:00 y 20:00 h
½ comp <b>Sevredol</b> 10mg V.O. Si precisa	00:00, 06:00, 12:00 y 18:00 h
<b>Metamizol magnésico</b> 1amp 2g S-50ml IV 30 min*	00:00, 08:00 y 16:00 h
<b>Lorazepam</b> 1comp 1mg V.O. Si precisa	23 h

\*También puede darse oral

## ANEXO IV

### TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 17.- Descriptiva edad.

		grupo	
		Control	Caso
EDAD	Mean	70,6918	68,4701
	Median	71,6085	69,4798
	Variance	142,577	134,024
	Std. Deviation	11,9406	11,5769
	Minimum	45,49	48,62
	Maximum	92,71	90,90
	Range	47,22	42,28

Tabla 18.- Descriptiva sexo.

grupo \* sexo Crosstabulation

			sexo		Total
			femenino	masculino	
grupo	Control	n	13	15	28
		%	46,4%	53,6%	100,0%
	Caso	n	9	21	30
		%	30,0%	70,0%	100,0%
Total		n	22	36	58
		%	37,9%	62,1%	100,0%

Tabla 19.- Distribución por edad y sexo.

Descriptiva<sup>a</sup>

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
EDAD	Mean	75,4684	75,0527
	Median	75,1622	75,8467
	Variance	79,929	122,046
	Std. Deviation	8,9403	11,0474
	Minimum	53,31	50,08
	Maximum	90,20	90,90
	Range	36,89	40,83

a. Sexo FEMENINO

Descriptiva<sup>a</sup>

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
EDAD	Mean	66,5520	65,6490
	Median	65,9685	63,4114
	Variance	166,910	117,661
	Std. Deviation	12,9194	10,8472
	Minimum	45,49	48,62
	Maximum	92,71	87,54
	Range	47,22	38,92

a. sexo MASCULINO

Tabla 20.- Número de patologías asociadas.

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
Número patologías asociadas	Mean	2,64	2,12
	Median	3,00	2,00
	Variance	,979	1,386
	Std. Deviation	,99	1,18
	Minimum	1	0
	Maximum	5	4
	Range	4	4
	Interquartile Range	1,00	2,00

Tabla 21.- Etiología.

			etiología		Total
			isquemia	diabetes	
grupo	Control	n	22	6	28
		%	78,6%	21,4%	100,0%
	Caso	n	19	11	30
		%	63,3%	36,7%	100,0%
Total		n	41	17	58
		%	70,7%	29,3%	100,0%

Tabla 22.- Dolor preamputación.

			dolor preamputación		Total
			no	si	
grupo	Control	n	2	26	28
		%	7,1%	92,9%	100,0%
	Caso	n	1	28	29
		%	3,4%	96,6%	100,0%
Total		n	3	54	57
		%	5,3%	94,7%	100,0%

Tabla 23.- Tiempo evolución dolor preamputación.

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
tiempo evolución	Mean	42,72	43,90
	Median	30,00	30,00
	Variance	1054,627	1642,239
	Std. Deviation	32,48	40,52
	Minimum	2	0
	Maximum	130	180
	Range	128	180
	Interquartile Range	42,50	45,00

Tabla 24.- Lateralidad miembro amputado.

			miembro amputado			Total
			derecho	izquierdo	bilateral	
grupo	Control	n	16	10	2	28
		%	57,1%	35,7%	7,1%	100,0%
	Caso	n	10	18	1	29
		%	34,5%	62,1%	3,4%	100,0%
Total		n	26	28	3	57
		%	45,6%	49,1%	5,3%	100,0%

Tabla 25.- Nivel de amputación.

			nivel			Total
			SC	TTIB	TTAR	
grupo	Control	n	21	5	2	28
		%	75,0%	17,9%	7,1%	100,0%
	Caso	n	22	7	1	30
		%	73,3%	23,3%	3,3%	100,0%
Total		n	43	12	3	58
		%	74,1%	20,7%	5,2%	100,0%

Tabla 26.- Tipo de anestesia.

**grupo \* anestesia**

			anestesia		Total
			general	raquídea	
grupo	Control	n	12	16	28
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	Caso	n	9	21	30
		%	30,0%	70,0%	100,0%
Total		n	21	37	58
		%	36,2%	63,8%	100,0%

Tabla 27.- EVA preamputación.

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
eva	Mean	70,04	69,83
	Median	78,00	78,00
	Variance	841,665	804,489
	Std. Deviation	29,01	28,36
	Minimum	0	0
	Maximum	100	100
	Range	100	100

Tabla 38.- Lattinen preamputación.

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
Lattinen inicial	Mean	13,11	12,90
	Median	15,00	13,00
	Variance	20,173	15,334
	Std. Deviation	4,49	3,92
	Minimum	0	0
	Maximum	17	18
	Range	17	18
	Interquartile Range	4,75	5,25



Tabla 29.- Dolor espontáneo en rev. 1.

			Dolor espontáneo rev - 1				Total
			miembro fantasma	muñón doloroso	mixto	no dolor	
grupo	Control	n	5	5	16	2	28
		%	17,9%	17,9%	57,1%	7,1%	100,0%
	Caso	n	3	11	15	1	30
		%	10,0%	36,7%	50,0%	3,3%	100,0%
Total		n	8	16	31	3	58
		%	13,8%	27,6%	53,4%	5,2%	100,0%

Tabla 30.- Dolor espontáneo en rev.2.

			Dolor espontáneo rev. 2				Total
			miembro fantasma	muñón doloroso	mixto	no dolor	
grupo	Control	n	10	3	10	4	27
		%	37,0%	11,1%	37,0%	14,8%	100,0%
	Caso	n	6	2	8	9	25
		%	24,0%	8,0%	32,0%	36,0%	100,0%
Total		n	16	5	18	13	52
		%	30,8%	9,6%	34,6%	25,0%	100,0%

Tabla 31.- Dolor espontáneo en rev. 3.

			Dolor espontáneo rev. 3				Total
			miembro fantasma	muñón doloroso	mixto	no dolor	
grupo	Control	n	14	3	7	4	28
		%	50,0%	10,7%	25,0%	14,3%	100,0%
	Caso	n	7	1	3	14	25
		%	28,0%	4,0%	12,0%	56,0%	100,0%
Total		n	21	4	10	18	53
		%	39,6%	7,5%	18,9%	34,0%	100,0%

Tabla 32.- Dolor provocado en rev. 1.

			Dolor provocado rev. 1				Total
			palpación	Tinnel	ambos	no dolor	
grupo	Control	n	23		3	1	27
		%	85,2%		11,1%	3,7%	100,0%
	Caso	n	26	1	2	1	30
		%	86,7%	3,3%	6,7%	3,3%	100,0%
Total		n	49	1	5	2	57
		%	86,0%	1,8%	8,8%	3,5%	100,0%

Tabla 33.- Dolor provocado en rev. 2.

			Dolor provocado rev. 2			Total
			palpación	ambos	no dolor	
grupo	Control	n	13	3	9	25
		%	52,0%	12,0%	36,0%	100,0%
	Caso	n	7	1	17	25
		%	28,0%	4,0%	68,0%	100,0%
Total		n	20	4	26	50
		%	40,0%	8,0%	52,0%	100,0%

Tabla 34.- Dolor provocado en rev. 3.

			Dolor provocado rev. 3			Total
			palpación	ambos	no dolor	
grupo	Control	n	7	3	15	25
		%	28,0%	12,0%	60,0%	100,0%
	Caso	n	5	1	19	25
		%	20,0%	4,0%	76,0%	100,0%
Total		n	12	4	34	50
		%	24,0%	8,0%	68,0%	100,0%

Tabla 35.- Hiperalgnesia y alodinia en rev. 2.

			hiperalgesia rev.2		Total
			no	si	
grupo	Control	n	19	9	28
		%	67,9%	32,1%	100,0%
	Caso	n	21	4	25
		%	84,0%	16,0%	100,0%
Total		n	40	13	53
		%	75,5%	24,5%	100,0%

			alodinia rev. 2		Total
			no	si	
grupo	Control	n	27	1	28
		%	96,4%	3,6%	100%
	Caso	n	24	1	25
		%	96,0%	4,0%	100%
Total		n	51	2	53
		%	96,2%	3,8%	100%

Tabla 36.- Hiperalgnesia y alodinia en rev. 3.

			hiperalg. rev. 3		Total
			no	si	
grupo	Control	n	21	7	28
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Caso	n	21	4	25
		%	84,0%	16,0%	100,0%
Total		n	42	11	53
		%	79,2%	20,8%	100,0%

			alodinia rev. 3		Total
			no	si	
grupo	Control	n	26	2	28
		%	92,9%	7,1%	100,0%
	Caso	n	23	2	25
		%	92,0%	8,0%	100,0%
Total		n	49	4	53
		%	92,5%	7,5%	100,0%

Tabla 37.- Dosis de gabapentina en revisiones 1, 2 y 3.

<b>dosis1</b>		
	n	%
mg/día 300	1	3,3
600	2	6,7
900	25	83,3
1200	1	3,3
1800	1	3,3
Total	30	100,0

<b>dosis2</b>		
	n	%
mg/día 900	17	56,7
1200	4	13,3
1500	1	3,3
1800	3	10,0
Total	25	83,3
Pérdidas	5	16,7
Total	30	100,0

<b>dosis3</b>		
	n	%
mg/día 900	17	56,7
1200	5	16,7
1500	1	3,3
1800	2	6,7
Total	25	83,3
Pérdidas	5	16,7
Total	30	100,0

Tabla 38.- Sensación de miembro fantasma en rev. 1,2 y 3.

			S. fantasma rev.1			Total
			no	si	no valorable	
grupo	Control	n	3	25		28
		%	10,7%	89,3%		100,0%
	Caso	n	4	25	1	30
		%	13,3%	83,3%	3,3%	100,0%
Total		n	7	50	1	58
		%	12,1%	86,2%	1,7%	100,0%

			S. fantasma rev. 2		Total
			no	si	
grupo	Control	n	2	26	28
		%	7,1%	92,9%	100,0%
	Caso	n	4	21	25
		%	16,0%	84,0%	100,0%
Total		n	6	47	53
		%	11,3%	88,7%	100,0%

			S. fantasma rev. 3		Total
			no	si	
grupo	Control	n	4	24	28
		%	14,3%	85,7%	100,0%
	Caso	n	9	16	25
		%	36,0%	64,0%	100,0%
Total		n	13	40	53
		%	24,5%	75,5%	100,0%

Tabla 39.- Dolor de miembro fantasma en rev. 1,2 y 3.

			dolor de miembro fantasma en rev1		Total
			no	si	
grupo	Control	n	7	21	28
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Caso	n	12	18	30
		%	40,0%	60,0%	100,0%
Total		n	19	39	58
		%	32,8%	67,2%	100,0%

			dolor de miembro fantasma al mes		Total
			no	si	
grupo	Control	n	7	20	27
		%	25,9%	74,1%	100,0%
	Caso	n	11	14	25
		%	44,0%	56,0%	100,0%
Total		n	18	34	52
		%	34,6%	65,4%	100,0%

			dolor de miembro fantasma3 meses		Total
			no	si	
grupo	Control	n	7	21	28
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Caso	n	15	10	25
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Total		n	22	31	53
		%	41,5%	58,5%	100,0%

Tabla 40.- Medicación analgésica en rev. 1,2 y 3.

			Medicación rev. 1				Total
			nivel I	nivel II	nivel III	no medicación	
grupo	Control	n	11	15	2		28
		%	39,3%	53,6%	7,1%		100,0%
	Caso	n	13	11	5	1	30
		%	43,3%	36,7%	16,7%	3,3%	100,0%
Total		n	24	26	7	1	58
		%	41,4%	44,8%	12,1%	1,7%	100,0%

			Medicación rev. 2				Total
			nivel I	nivel II	nivel III	no medicación	
grupo	Control	n	13	3	2	9	27
		%	48,1%	11,1%	7,4%	33,3%	100,0%
	Caso	n	7		1	17	25
		%	28,0%		4,0%	68,0%	100,0%
Total		n	20	3	3	26	52
		%	38,5%	5,8%	5,8%	50,0%	100,0%

			Medicación rev. 3				Total
			nivel I	nivel II	nivel III	no medicación	
grupo	Control	n	16	2	1	8	27
		%	59,3%	7,4%	3,7%	29,6%	100,0%
	Caso	n	3	1	1	20	25
		%	12,0%	4,0%	4,0%	80,0%	100,0%
Total		n	19	3	2	28	52
		%	36,5%	5,8%	3,8%	53,8%	100,0%

Tabla 41.- Evolución EVA en rev. 1,2 y 3.

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
eva_1	Mean	50,29	34,16
	Median	51,50	26,00
	Variance	739,471	846,973
	Std. Deviation	27,19	29,10
	Minimum	0	0
	Maximum	95	94
	Range	95	94
eva_2	Mean	38,43	13,16
	Median	39,50	9,00
	Variance	822,847	252,640
	Std. Deviation	28,69	15,89
	Minimum	0	0
	Maximum	81	66
	Range	81	66
eva3	Mean	37,29	8,60
	Median	36,00	,00
	Variance	701,545	228,917
	Std. Deviation	26,49	15,13
	Minimum	0	0
	Maximum	80	67
	Range	80	67

Tabla 42.- Evolución Test Lattinen en rev. 1,2 y 3.

		Statistic	
		grupo	
		Control	Caso
Lattinen 1	Mean	10,50	10,36
	Median	11,50	10,00
	Variance	15,444	15,157
	Std. Deviation	3,93	3,89
	Minimum	2	3
	Maximum	17	17
	Range	15	14
Lattinen 2	Mean	7,46	3,28
	Median	8,50	2,00
	Variance	23,369	15,210
	Std. Deviation	4,83	3,90
	Minimum	0	0
	Maximum	15	15
	Range	15	15
Lattinen 3	Mean	6,25	1,68
	Median	5,50	,00
	Variance	15,676	6,393
	Std. Deviation	3,96	2,53
	Minimum	0	0
	Maximum	13	10
	Range	13	10



Tabla 43.- Reducción EVA 30% a los 3 meses.

			Reducción eva 30%		Total
			no	si	
grupo	Control	n	14	14	28
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Caso	n	3	22	25
		%	12,0%	88,0%	100,0%
Total		n	17	36	53
		%	32,1%	67,9%	100,0%

Tabla 44.- EVA inferior a 30mm a los 3 meses.

			eva inferior a 30		Total
			no	si	
grupo	Control	n	15	13	28
		%	53,6%	46,4%	100,0%
	Caso	n	1	24	25
		%	4,0%	96,0%	100,0%
Total		n	16	37	53
		%	30,2%	69,8%	100,0%

- <sup>1</sup> Rey R. Historie de la douleur. París : La Decouverte. 1993.
- <sup>2</sup> Baños J.E, Bosch F. Conceptos generales en anestesiología. En: Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. Aliaga L. Baños J.E. Bartuel C. Molet J. Rodríguez de la Serna A. 2ª Ed. Barcelona.2002.
- <sup>3</sup> Fenollosa P. La anastomosis centro-central del cabo proximal en el tratamiento del dolor por neuroma de amputación. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1995.
- <sup>4</sup> Merskey H. Pain Terms. A list with definitions and notes on usage. Recommended by IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 1979; 6:249-52.
- <sup>5</sup> Bloomquist T. Amputation and phantom limb pain: a pain prevention model. AANA Journal 2001;69:211-217.
- <sup>6</sup> Smith D.G. Ehde D.M. Legro M.W. Reiber G.E. Del Aguila M. Boone D.A. Phantom limb, residual limb, and back pain alter lower extremity amputations. Clin Orth and Rel Res. 1999; 361:29-38.
- <sup>7</sup> Jensen T.S. Krebs B. Nielsen J. Rasmussen P. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 month following limb amputation. Pain 1983; 17:243-56.
- <sup>8</sup> Davis R.W. Pantom sensation, phantom pain and stump pain. Arch Phys Med Rehabil 1993;74:79-91.
- <sup>9</sup> Hill A. Phantom limb pain: a Review of the literature on attributes and potential mechanisms.J of Pain and Symp Manag. 1999;17:125-42.
- <sup>10</sup> Nikolajsen L. Ilkjaer S. Corner K. Christensen J.H. Jensen T. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. Pain 1997;72:393-405.
- <sup>11</sup> Jensen T.S. Krebs B. Nielsen J. Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputee: incidente, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. Pain 1985;21:267-78.
- <sup>12</sup> Montoya P. Larbig W. Grulke N. Flor H. Taub E. Birbaumer N. The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. Pain.1997; 72:87-93.
- <sup>13</sup> Navarro M J. Mora E. Izquierdo J. Miembro fantasma y muñón doloroso. Valoración de nuestra casuística. En: Rehabilitación , protézización y reinserción laboral de los amputados. Ed Mafre. Madrid. 1990: 251-260.
- <sup>14</sup> Ehde D.M. et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain alter lower limb amputation. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81:1039-44.
- <sup>15</sup> Internatonal association for the Study of Pain. The Subcommitee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain Suppl.3; 1986.
- <sup>16</sup> Gurtu S. Smithz P.A. Electrophysiological characteristics of hamster dorsal root gandlion cells and their response to axotomy. J Neurophisiol. 1988;59: 408-23.
- <sup>17</sup> MacFarlane B.V. Wrigth A. O'Callaghan J. Benson H.A. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. Pharmacol Ther 1997;75:1-19.
- <sup>18</sup> Serra J. ¿Por qué se produce el dolor neuropático? Continua Neurológica 2000; 3:11-20.
- <sup>19</sup> Caviedes B.E. Herranz J.L. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. Rev. Neurol.2002;35:1037-48.
- <sup>20</sup> Dworkin RH, Backonja M et al Advances in neuripathic pain. Diagnosis, Mechanism and treatment recommendations. Arch Neurol 2003;60:1524-1534.
- <sup>21</sup> Sanchez J. Ferreiri M.E. Dolor neuropático : clasificación. En Salvador S. Ferreiro M.E. Montoto A. Rodríguez A. Dolor neurogénico en rehabilitación. Madrid 2002.
- <sup>22</sup> Jensen T.S. Mechanism of neuropathic pain . Topical seminaris. Post amputation pain. 1997:83-90.
- <sup>23</sup> Kooijman CM. Dijkstra PU. Gertzen JH. Elzinga A. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees. An epidemiological study. Pain 2000;87:33-41.
- <sup>24</sup> Sherman RA. Sherman CJ. A comparison of phantom sensations among amputees whose amputations were of civilian and military origins. Pain 1985;21:91-7.

- <sup>25</sup> Sherman RA. Phantom limb pain. Mechanism-based management. *Clin in Podiatr Med and Sug.* 1994;1:85-106.
- <sup>26</sup> Parkes CM. Factors determining the persistence of phantom pain in the amputee. *J Psychosom Res* 1973;17:97-108.
- <sup>27</sup> Dijkstra PU, Geertzen HB, Stewart R, Van Der Scans CP. Phantom pain and risk factors: A multivariate analysis. *J of Pain and Sym Manag* 2002;24:578-585.
- <sup>28</sup> Ehde DM, Czernieki JM, Smith DG, Cambell KM, Edwards WT, Jensen MP, Robinson LR. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1039-1044.
- <sup>29</sup> Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among American veterans. *Am J Phys Med* 1982; 14:203-207.
- <sup>30</sup> Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AM, Patterson DR, Czernieki JM, Robinson LR. Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain* 2002;95:133-142.
- <sup>31</sup> Sherman RA, Sherman CJ, Bruno GM. Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature. *Pain* 1987;28:285-295.
- <sup>32</sup> Hill A, Niven CA, Knussen C. Pain memories in phantom limb: a case study. *Pain* 1996;66:381-384.
- <sup>33</sup> Katz J, Melzack R. Pain memories in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain* 1990;43:319-333.
- <sup>34</sup> Fraser CM, Halligan PW, Robertson IH, Kirner SG. Characterising phantom limb phenomena in upper limb amputees. *Prosthet Orthot Int* 2001;25:235-242.
- <sup>35</sup> Nikolajsen N, Iikjaer S, Jensen TS. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur J Pain* 2000;4:327-334.
- <sup>36</sup> Katz J. Psychophysiological contributions to phantom limbs. *Canad J Psychiatry* 1992;37:282-297.
- <sup>37</sup> Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviourally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 1990;63:82-104.
- <sup>38</sup> Dostrovsky JO. Immediate and long term plasticity in human somatosensory thalamus and its involvement in phantom limbs. *Pain* 1999; suppl 6: S37-43.
- <sup>39</sup> Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C. Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375:482-484.
- <sup>40</sup> Lotz M, Grodd W, Birbaumer N et al. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature Neurosci* 1999;2:501-502
- <sup>41</sup> Melzack R. Phantom limbs and the concept of neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990;13:88-92.
- <sup>42</sup> Weinstein SM. Phantom pain. *Oncology* 1994;8:65-70.
- <sup>43</sup> Chabal C, Jacobson L, Russell LC. Pain responses to perineuronal injection of normal saline, gallamine and lidocaine in humans. *Pain* 1989;36:321-325.
- <sup>44</sup> Nikolajsen L, Hansen PO, Jensen TS. Oral ketamine therapy in the treatment of postamputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:427-429.
- <sup>45</sup> Standard CF, Porter GE. Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993;54:227-230.
- <sup>46</sup> Denvor m, Claman D. Mapping and plasticity of acid phosphatase afferents in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1980;190:17-28.
- <sup>47</sup> Hunt SP, Rossop MN, Emsom PC, Clemts-jones V. Substance P and enkephalins in spinal cord after limb amputation. *Lancet* 1982: 1023
- <sup>48</sup> Kristen H, Lukeschtsch G, Plattner F, Sigmund R, Resch P. Thermography as a means for quantitative assessment of stump and phantom pains. *Prosthet Orthot Int* 1984;8:76-81.
- <sup>49</sup> Katz J. Psychophysical correlates of phantom limb experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 811-821.
- <sup>50</sup> Valls -Solé J El papel del neurólogo en el diagnóstico del paciente con dolor neuropático. *Cont Neurol* 2000;3:21-33.
- <sup>51</sup> Sherman R, Sherman C, Gall N. A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. *Pain* 1980;8:85

- <sup>52</sup> Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA. Polarised views on treating neurogenic pain. *Pain* 1993;54:341-346.
- <sup>53</sup> Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil* 2001;12:447-459.
- <sup>54</sup> Iacono RP, Lindfor J, Pharm D, Sandyk R. Pain management after lower extremity amputation. *Neurosurg* 1987;20:496-500.
- <sup>55</sup> Lopez –Trigo FJ, Ortiz P. Cómo tratar el dolor neuropático. *Cont Neurol* 2000;3:32-45.
- <sup>56</sup> Max MB, Culneme M, Schafer SC. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal depressed mood. *Neurology* 1987; 7:589-596
- <sup>57</sup> McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227.
- <sup>58</sup> Watson CP, Vernich L, Chjipman M, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized MD, Bradley S, trial. *Neurology* 1998; 51:1166-1171.
- <sup>59</sup> Eide PK, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995; 61: 221-228.
- <sup>60</sup> Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995;64:283-291.
- <sup>61</sup> Maticen L, Skjeltbred P, Skoglund L, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995;61:215-220.
- <sup>62</sup> Backonja M, Arndt G, Gombor K, Check B, Zimmermann M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994;56:51-57.
- <sup>63</sup> Standard CF, Porter GE. Ketamine hydrochloride in the treatment of Phantom limb pain. *Pain* 1993;54:227-230.
- <sup>64</sup> Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996;67:69-77.
- <sup>65</sup> Nikolajsen L, Hansen PO, Jensen TS. Oral ketamine therapy in the treatment of postamputation stump pain. *Acta anesthesiol Scand* 1997;41:427-429.
- <sup>66</sup> Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max M. High dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-1218.
- <sup>67</sup> Klepstad P, Borchgrevink C. Four years' treatment with ketamine and trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anesthesiol Scand* 1997;41:422-426.
- <sup>68</sup> Wu CL, Tella p, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselman U, Raja SN. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain. *Anesthesiology* 2002;96:841-848.
- <sup>69</sup> Rowbotham MC, Davies PS, Verkempink C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65:39-44.
- <sup>70</sup> Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves post-herpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study. *Pain* 1999;80:533-538.
- <sup>71</sup> Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *E J Pain* 2002; 6:61-68.
- <sup>72</sup> Backonja M. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59:14-17.
- <sup>73</sup> Baños JE, Ruiz G. Analgésicos secundarios y fármacos coadyuvantes: antiepilépticos, corticoides y otros. En: *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. Aliaga L. Baños J.E. Bartuel C. Molet J. Rodríguez de la Serna A. 2ª Ed. Barcelona. 2002.
- <sup>74</sup> Mcquay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsants drugs for management of pain: a systematic review. *Br Med J* 1995;31: 1047-1052.
- <sup>75</sup> Lejion G, Boivie J. Central post-stroke pain. A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.

- <sup>76</sup> Ruiz G, Baños JE. Fármacos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático. En: Salvador S, Ferreiro ME, Montoto A, Rodríguez A. Dolor neurogénico en rehabilitación. Madrid 2002.
- <sup>77</sup> Chadda VS, Mathur MS, Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Ass Phys Ind* 1978;26:403-406.
- <sup>78</sup> Saudeck CD, Werns S, Reidenberg M. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22:196-199.
- <sup>79</sup> Drewes AM, Andreasen A, Poulsen LH, Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double blind cross-over study. *Paraplegia* 1994;32:565-569.
- <sup>80</sup> Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mulens EL. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results of a double-blind placebo controlled cross-over trial. *Pain* 1997;73:223-230.
- <sup>81</sup> Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central post-stroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56:184-190.
- <sup>82</sup> Simpsom DM, Onley R, McArthur JC, Khan AG, Gogbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-2119.
- <sup>83</sup> Edwards KR, Glantz MJ, Button J, Norton JA, Whittaker T, Cross N. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 54:A81.
- <sup>84</sup> Forago F. Trigeminal neuralgia: its treatment with two new carbamacepina analogues. *European neurology* 1987;26:73-83.
- <sup>85</sup> Sang-HO A, Hea-Woon P, Bum-Suk L. Efecto de la gabapentina sobre el dolor neuropático en pacientes con lesión de la médula espinal y diversos tiempos de evolución de los síntomas. *Spine* 2003;28:341-347.
- <sup>86</sup> Jaeger J, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain* 1992;48:21-27.
- <sup>87</sup> Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and regional pain syndromes. *Pain* 1997;73: 123-139.
- <sup>88</sup> Molet J, Serra R. Neuroestimulación. En: Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. Aliaga L. Baños J.E. Bartuel C. Molet J. Rodríguez de la Serna A. 2ª Ed. Barcelona. 2002.
- <sup>89</sup> Goig JR, Ariza G. Dolor en el muñón de amputación. Diagnóstico y tratamiento. *DFolor* 1990;5:155-160.
- <sup>90</sup> Charles E, Levy MD, Philip R, Bryant DO. Acquired limb deficiencies. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:
- <sup>91</sup> Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain. A systematic review. *Clin J Pain* 2002;18:84-92.
- <sup>92</sup> Fenollosa P, Pallares J, Mañez I y cols. Enfoque terapéutico del miembro fantasma y muñón doloroso. *Dolor* 1992;7:126-129.
- <sup>93</sup> Finsen V, Persen L, Lovlien N et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation after major amputation. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70:109-112.
- <sup>94</sup> Katz J, Melzack R. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation reduces phantom limb pain. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:73-83.
- <sup>95</sup> Danshaw CB. An anesthetic approach to amputation and pain syndromes. *Phys Med Rehabil Clin North Am.* 2000;11:553-557.
- <sup>96</sup> North RB, Kidd DH, Zahmra M et al. Spinal cord stimulation for chronic intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 1993;32:384-395.
- <sup>97</sup> Roux FE, Ibarrola D, Lazhortes Y, Berry I. Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: a functional magnetic resonance imaging study: Technical case report.
- <sup>98</sup> Molet J, Pares P, Bartumeus F. Tratamiento neuroquirúrgico del dolor. En: Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. Aliaga L. Baños J.E. Bartuel C. Molet J. Rodríguez de la Serna A. 2ª Ed. Barcelona. 2002.
- <sup>99</sup> Barberá J, Albert-Pampló R. Centrocentral anastomosis of the proximal nerve stump in the treatment of painful amputation neuromas of major nerves. *J Neurosurg* 1993;79:331-334.

- <sup>100</sup> Van der Schans CP, Geertzen HB, Schoppen T, Dijkstra PU. Phantom pain and health-related quality of life in lower limb amputees. *J Pain Symptom Manag* . 2002;24:429-436.
- <sup>101</sup> Muraoka M, Komiyama H, Hosoi M, Mine K, Kubo CH. Psychosomatic treatment of phantom limb pain with posttraumatic stress disorder: a case report.
- <sup>102</sup> Ribera MV, Barrutell C, Martinez P. Utilización de la gabapentina en el dolor neuropático. *Dolor* 1999; 14:251-258.
- <sup>103</sup> Matew NT, Luckees C, Gabapentin in migraine prophylaxis; a preliminary openlabel study. *Neurology* 1996;37:501-502.
- <sup>104</sup> Olson WL, Gruenthal M, Mueller ME, et al. Gabapentin for parkinsonism. *Am j Med.*1997; 102:60-66.
- <sup>105</sup> Mellick GA, Mellick LB. Gabapentin in the management of the Sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:265-266.
- <sup>106</sup> Neurontín: gabapentina. Monografía del producto. Pfizer.
- <sup>107</sup> Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anestesia* 2002;57:451-462.
- <sup>108</sup> Backonja M, Beydoun A, Edwards, KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1831-1836.
- <sup>109</sup> Gorson KC, Schott C, herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of the painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251-252.
- <sup>110</sup> Morillo CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized, double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159:1931-1937.
- <sup>111</sup> Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-1842.
- <sup>112</sup> Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Pain* 2001;94:215-224.
- <sup>113</sup> Pandey CK, Bose N, Garg G, et al. Gabapentin for the treatment of pain in Guillain Barré Syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth analg* 2002;95:1719-1723.
- <sup>114</sup> Bone M, Critchley P, Buggy BJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:481-486.
- <sup>115</sup> Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double blind, cross-over trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25:100-105.
- <sup>116</sup> Serpell MG; Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-566.
- <sup>117</sup> Guerrero-Figueroa R, Escobar-Juyo A, Caballero-García G, Blanco-Castillo IP. Efecto de la gabapentina en la alodinia bucofacial. Correlación experimental con neuralgia trigeminal. *Rev Neurol* 1999; 29:1147-1153.
- <sup>118</sup> McGray T, Koseck P. Erythromelalgia pain manager with gabapentin. *Anesthesiology* 1997;86:988-990.
- <sup>119</sup> Garcia-Callejo FJ, Velert-Vila MM, Talamantes –Escribá F, Blay-Galan M. Respuesta clínica de la gabapentina en la neuralgia del glosofaríngeo. *Rev Neurol* 1999;28:380-384.
- <sup>120</sup> Ros JP. Papel de la gabapentina en el manejo del dolor asociado a la enfermedad de Paget. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7:477-481.
- <sup>121</sup> Ben-David B, Friedman M. Gabapentin therapy for vulvodynia. *Anesth Analg* 1999;89:1459-1460.
- <sup>122</sup> San-Ho A, Hea-Won P, Bum-Suck L, Hae-Won M, et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with Spinal Cord <injury and different durations of symptoms. *Spina* 2003;28(4):341-347.

- <sup>123</sup> Solaro C, Lunardi GL, Capello E, Inglese M, Messmer m, Uccelli A, et al. An open label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:609-611.
- <sup>124</sup> Pérez-Barrero P, Casado A, Pérez-Alfranca C, Bueno AB, Martínez C, Ortega MA, Ruiz-Pérez R. Gabapentina y dolor crónico postlaminectomía. *Rev Soc Esp del Dolor* 2003;10:72-77.
- <sup>125</sup> Norton JW, Quarles E. Anxiety and gabapentin. *Hosp Pharmacy*. 2001;36(8):843-845.
- <sup>126</sup> Pande AC, Davison JR, Jefferson JW et al. Treatment of social phobia with gabapentin: A placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(4):341-348.
- <sup>127</sup> Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.
- <sup>128</sup> Verhaak PF, Lerssens JJ, Dekker J. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults : a review of the literature. *Pain* 1998;77:231-9.
- <sup>129</sup> Watson CNP. Postherpetic neuralgia: The importance of preventing this intractable end-stage disorder. *J Infect Dis* 1998;178(Supl 1):591-594.
- <sup>130</sup> Katz J, Kabanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander m, Shaw BF. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 1992;77:439-466.
- <sup>131</sup> Wall PD. The prevention of postoperative pain . *Pain* 1988;33:289-290.
- <sup>132</sup> Crile GW: The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. *Lancet* 1913;185:7-16.
- <sup>133</sup> Wolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;308:686-688.
- <sup>134</sup> Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1038-1043.
- <sup>135</sup> Seltzer Z, Beilin BZ, Ginzburg R, Para Y, Shimko T. The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats *Pain* 1991;46:327-336.
- <sup>136</sup> Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief.
- <sup>137</sup> Oxman M. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;45(Suppl 8):S41-6.
- <sup>138</sup> Browner D. The effects of preemptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:327-331.
- <sup>139</sup> Dworking RH, Perkins FM, Nagasako EM. Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. *Clin J Pain* 2000;16(Suppl):S90-100.
- <sup>140</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-568.
- <sup>141</sup> Bloomquist T. Amputation and phantom limb pain: a pain prevention model. *AANA Journal* 2001;69(3):211-217.
- <sup>142</sup> Feria M. ¿Se puede prevenir el dolor postamputación?. *Dolor* 2001;16:73-77.
- <sup>143</sup> Flor H, Birbaumer N, Sherman R. Phantom limb pain. *Pain Clinical updates* 2000;VIII (3).
- <sup>144</sup> Bach S, Noreng M, Tjelliden U. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988;33:297-301.
- <sup>145</sup> Jahagiri M, Jayantuga AP, Bradley JWP, Dark CH. Prevention of Phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine, and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:324-326.
- <sup>146</sup> Nokolajsen L, Ilkjaer S, Christensen J, Corner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower limb amputation. *Lancet* 1997;350:1353-1357.
- <sup>147</sup> Gonzalez-Darder J, Barberá J, Avellan M. Effects of prior anesthesia on autotomy following sciatic transection in rats. *Pain* 1986;24:87-91.
- <sup>148</sup> Mallawer MM, Buch R, Khurana JS, Garvey T, Rice L. Postoperative infusional continuous regional : a technique for relief analgesia of postoperative pain following major extremity surgery. *Clin Orthop* 1991;266:227-237.

- <sup>149</sup> Elizaga AW, Smith DG, Shara S, Edwards T, Hansen S. Continuous regional analgesia by intraneural block: effect on postoperative opioid requirements and phantom limb pain following amputation. *Journal of Rehabil Research and Development*. 1994;31:179-187.
- <sup>150</sup> Enneking FK, Scarborough MT, Radson EA. Local anesthetic infusion through nerve sheath catheter for analgesia following upper extremity amputation. *Reg anesth* 1997 ;22:351-356.
- <sup>151</sup> Fisher A, Meller Y. Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery. A pilot study. *Anesth Analg* 1991; 72:300-302. Morey TE, Giannoni J, Duncan E, Scarborough MT, Enneking FK. Nerve sheath catheter analgesia after amputation. *Clin Orthop* 2002;397:281-289.
- <sup>152</sup> Kinguery W, Castellote J, Maze M, Methylprednisolone prevents the development of autotomy and neuropathic edema in rats, but has not effects on nociceptive thresholds. *Pain* 1999; 80:555-566.
- <sup>153</sup> Ovechkin A, Gnezdilov A, Arlazarova N et al. Preventive analgesia: trace of preventing the postoperative pain syndrome. *Anesteziol Reanimatol* 1996;4:35-39.
- <sup>154</sup> Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen L, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neuroscience* 2001;21:3609-3618.
- <sup>155</sup> Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unerl K. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997;17:5503-3308.
- <sup>156</sup> Berthold B. Methods of testing pain mechanism in normal man. En: Wall P, Melzack R. eds. *Textbook of pain*. Churchill Livingstone. London 1984:186-194.
- <sup>157</sup> De Andrés J, Cerdá-Olmedo G, Valia JC, Monsalve V, López Alarcón, Minués A. Use of botulinum toxin in the treatment of chronic myofascial pain. *Clin J Pain* 2003;19(4):269-275.
- <sup>158</sup> Pérez-barrero P, Casado A, Pérez –Alfranca C, Bueno AB, Martínez C, Ortega MA, Ruiz-Pérez R. Gabapentina y dolor crónico postlaminectomía. *Rev Soc Esp del Dolor* 2003;10(2):72-77.
- <sup>159</sup> Lambert AW, Dashfield AK, Crosgrave CA, Wilkins DC, Walter AJ, Ashley MS. Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26(4):316-321.
- <sup>160</sup> Florez J, Reig E. Utilización de los analgésicos y AINEs. En: *Terapéutica farmacológica del dolor*. Eunsa ed. Pamplona 1993:157-167.
- <sup>161</sup> Farris DA, Fiedler MA. Preemptive analgesia applied to postoperative pain management. *AANA J*. 2001;69:223-228.
- <sup>162</sup> Katsuly-Laipis I, Georgakis P, Thierry C. Preemptive extradural analgesia reduces the incidence of phantom pain in lower limb amputees.
- <sup>163</sup> Morey TE, Giannoni J, Duncan E, Scarborough MT, Enneking FK. Nerve sheath catheter analgesia after amputation. *Clin Orthop* 2002;397:281-289.
- <sup>164</sup> Jensen TS, Nikolajsen L. Pre-emptive analgesia in postamputation pain.: an update. *Prog Brain Res* 2000;129:493-503.
- <sup>165</sup> Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, Wernwe RA, Rosario M. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J pain* 1997;13:251-255.
- <sup>166</sup> Weiss SA, Lindell B. Phantom limb pain and etiology of amputation in unilateral lower extremity amputees. *J Pain Symptom Manag* 1996;11:3-17.
- <sup>167</sup> Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?. *Pain* 1997;72:95-7.
- <sup>168</sup> Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55.
- <sup>169</sup> To TP, Lim TC, Hill ST, Frauman AG, Cooper N, Kirsa SW, Brown DJ. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002, June;40:282-285.
- <sup>170</sup> Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Perth JL, Poole RM. Clinical importance of changes of chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-158.



<sup>171</sup> Torrubia R, Baños JE. Evaluación clínica del dolor. En: Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. Aliaga L. Baños J.E. Bartuel C. Molet J. Rodríguez de la Serna A. 2ª Ed. Barcelona. 2002.

<sup>172</sup> Rusy L, Troshynski TJ, Weissman SJ. Gabapentin in phantom limb pain. Management in children and young adults: report of seven cases. J Pain Symptom Manag 2001;21:78-82.

<sup>173</sup> Aldrete JA, Aldrete VT, Williams SK, Jonson S. Reduction of neuropathic pain in patients with arachnoiditis: crossover study of gabapentin versus phenytoin. Pain Digest 2000;10:64-67.

<sup>174</sup> Pinzur M, Garla PG, Pluth T. Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. J Bone Joint Surg Am. 1996;79:1752-1753.