

Tratamiento farmacológico del dolor del miembro fantasma

L. MORA MIQUEL, E. MÁRQUEZ MARTÍNEZ, A. MESAS IDÁÑEZ, J. MEDEL REBOLLO, C. SUSO RIBERA Y M.^ªV. RIBERA CANUDAS

RESUMEN

El dolor del miembro fantasma es considerado como un síndrome de dolor neuropático y sus recomendaciones de tratamiento pueden ir en la línea de otros estados agudos y crónicos de dolor neuropático, según las recomendaciones descritas por varios autores. El tratamiento del dolor del miembro fantasma o del muñón es complicado y, en general, no tiene excelentes resultados. En su fisiopatología se han descrito mecanismos neurales centrales y periféricos junto con procesos psicológicos latentes.

Los primeros ensayos clínicos se concentraron en la reducción del dolor postoperatorio establecido del miembro fantasma pero los nuevos enfoques terapéuticos han utilizado agentes analgésicos administrados antes de la amputación. En este sentido, la prevención del dolor postamputación dependerá de nuestra capacidad para modular la plasticidad del sistema nervioso central (SNC). El problema requiere un enfoque amplio, incluido el control del dolor perioperatorio y la inflamación, un seguimiento adecuado de los pacientes, una técnica quirúrgica correcta, rehabilitación a largo plazo y el uso de opciones farmacológicas y conductuales que reflejen los conocimientos actuales.

En cuanto al manejo farmacológico, el desarrollo de nuevos tipos de antidepresivos y antiepilépticos de segunda generación ha creado grandes oportunidades para el tratamiento del dolor neuropático. Estos fármacos modulan la transmisión del dolor mediante la interacción con neurotransmisores específicos y

ABSTRACT

Phantom limb pain is considered as a neuropathic pain syndrome and its recommendations of treatment can result in the line for the other acute and chronic neuropathic pain states, so declared by multiple authors. Management of phantom limb pain or stump pain is difficult and has generally not been very successful. Both peripheral and central neural mechanisms have been described, along with superimposed psychological procedures.

Early trials concentrated on reduction of established postoperative phantom limb pain, but newer approaches have used analgesic agents administered before amputation. In this sense our ability to prevent post-amputation pain will depend on our capability to modulate the plasticity of the central nervous system. The problem needs a broad-based approach including control of perioperative pain and inflammation, adequate follow-up of the patients, correct surgical technique, long-term rehabilitation, and the use of pharmacological and behavioural approaches reflecting current knowledge.

As for the pharmacological management, the development of newer classes of antidepressants and second-generation antiepileptic drugs has created great opportunities for the treatment of neuropathic pain. These drugs modulate pain transmission by interacting with specific neurotransmitters and ion channels. Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, desipramine, imipramine) and certain novel antidepressants (venlafaxine, duloxetine, bupropion) are

Dirección para correspondencia:

Lidia Mora Miquel
Unidad de Dolor
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
E-mail: Lmora@vhebron.net

Unidad de Dolor
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

los canales iónicos. Los antidepresivos tricíclicos (ADT) (amitriptilina, nortriptilina, desipramina e imipramina) y algunos nuevos antidepresivos (venlafaxina, duloxetina, bupropión) son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. El efecto analgésico de estos fármacos es independiente de su efecto antidepresivo y parece más fuerte en los agentes con acción mixta sobre los receptores o con actividad predominantemente noradrenérgica, en lugar de serotoninérgica. Los fármacos antiepilépticos de primera generación (carbamacepina, fenitoína) y principalmente los de segunda generación (gabapentina, pregabalina) también son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. La eficacia de ambos grupos de fármacos es comparable, pero la seguridad y los efectos secundarios son diferentes. Los ADT son los agentes más coste-efectivos, pero los antiepilépticos de segunda generación están asociados con menos problemas de seguridad en pacientes de edad avanzada.

Sin embargo, la literatura que describe el manejo del dolor del miembro fantasma o del muñón sigue siendo escasa, y los artículos de revisión sugieren que en los ensayos clínicos con tratamientos para el dolor neuropático rara vez se incluyeron pacientes con dolor del miembro fantasma. Hay un distanciamiento entre la investigación y la práctica clínica. Si bien numerosos tratamientos han sido descritos, hay poca evidencia que dé preferencia a la terapia farmacológica, la terapia psicológica, las técnicas intervencionistas o la cirugía. Los profesionales se ven limitados en su práctica médica por la falta de ensayos clínicos que ayuden en las decisiones de tratamiento y por la ausencia de directrices basadas en guías de recomendación.

Palabras clave: Antidepresivos. Antiepilépticos. Dolor del miembro fantasma. Dolor neuropático.

effective in the treatment of neuropathic pain. The analgesic effect of these drugs is independent of their antidepressant effect and appears strongest in agents with mixed-receptor or predominantly noradrenergic activity, rather than serotonergic activity. First-generation of antiepileptic drugs (carbamazepine, phenytoin) and mainly second-generation (gabapentin, pregabalin) are also effective in the treatment of neuropathic pain. The efficacy of both groups of drugs is comparable, but safety and side effects profiles differ. Tricyclic antidepressants are the most cost-effective agents, but second-generation antiepileptic drugs are associated with fewer safety concerns in elderly patients.

However, literature describing the management of phantom limb pain or stump pain is still poor and the review articles suggests that trial of treatments for neuropathic pain rarely included patients with phantom limb pain. There is a gap between research and practice. While numerous treatments have been described, there is little clinical evidence supporting drug therapy, also psychological therapy, interventional techniques or surgery. Clinicians have been restricted by the lack of clinical trials that would aid in treatment decisions and by the absence of evidence-based treatment guidelines. (DOLOR. 2010;25:207-20)

Corresponding author: Lidia Mora Miquel, Lmora@vhebron.net

Key words: Antidepressants. Antiepileptics. Phantom limb pain. Neuropathic pain.

INTRODUCCIÓN

La eficacia a largo plazo de la mayoría de las terapias farmacológicas utilizadas en el dolor del síndrome de miembro fantasma no ha sido evaluada detenidamente y son muchas las alternativas de tratamiento descritas de manera poco controlada. Los ensayos aleatorizados disponibles no demuestran consistentemente que los antidepresivos o antiepilépticos, recomendados por los paneles de consenso como terapias de primer nivel para el dolor neuropático, sean efectivos en el dolor postamputación¹. No obstante se hará un repaso de las distintas opciones de tratamiento disponibles. Se han utilizado múltiples fármacos que modulan la transmisión del dolor mediante la interacción con los neurotransmisores específicos y los canales iónicos (Tabla 1), solos o en combinación, aunque los resultados no siempre son buenos, con una gran variabilidad interindividual multifactorial.

En general, las recomendaciones de tratamiento farmacológico en dolor neuropático (Tabla 2) sitúan en primera línea a algunos antidepresivos (ADT, preferiblemente aminor secundarias y sólo se recomiendan aminor terciarias cuando las primeras no están disponibles, y algunos inhibidores de la recaptación dual de noradrenalina [NA] y serotonina [5-HT], duloxetina y venlafaxina); agonistas de los receptores de calcio (gabapentina y pregabalina) y lidocaína tópica, con grado de recomendación A. Habitualmente, los analgésicos opioides mayores y tramadol se recomiendan como segunda línea de tratamiento, aunque en determinadas circunstancias pueden ser la primera opción: dolor neuropático agudo, dolor neuropático oncológico, exacerbaciones episódicas de dolor intenso o cuando se necesita un alivio temprano del dolor para adecuar las dosis de la medicación de primera línea.

Asimismo, otros medicamentos considerados de tercera línea podrían adelantarse en su uso (antidepresivos como bupropión, citalopram, paroxetina; antiepilépticos como carbamacepina, topiramato, clonacepam; mexiletina, antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato [NMDA] y capsaicina tópica), con grado de recomendación B. La medicación debe ser siempre individualizada, considerando los efectos secundarios y los potenciales efectos beneficiosos o perjudiciales en cuanto a la comorbilidad. En la mayoría de los casos el objetivo principal será hacer el dolor «tolerable» o «llevable» y no eliminarlo completamente. Esto puede marcar una inmensa diferencia en cuanto a la satisfacción del paciente cuando se le instaura un tratamiento farmacológico. En todo momento se evaluará igualmente la posibilidad de terapias no farmacológicas y se deben reconocer y tratar los estados concomitantes de depresión y ansiedad. También se definirán los objetivos secundarios del tratamiento, como mejorar la calidad del sueño, la funcionalidad del paciente y su calidad de vida en general. Los objetivos deben ser realistas.

Si una medicación se escoge adecuadamente y falla en el alivio del dolor o causa efectos adversos intolerables debe ser interrumpida y se debe comenzar otra diferente. Si el fármaco es bien tolerado y proporciona alivio del dolor, debe mantenerse y añadir una segunda medicación con un mecanismo de acción diferente. Si hay alivio parcial del dolor, se pueden combinar varios fármacos o sustituirlos. Los potenciales efectos aditivos beneficiosos de la combinación de analgésicos pueden proporcionar un efecto más rápido, por ejemplo, con fármacos con diferente tiempo de efectividad (gabapentina o pregabalina y oxycodona). Debe considerarse igualmente la posibilidad aditiva de efectos secundarios, interacciones farmacológicas y la reducción del cumplimiento terapéutico de los regímenes de tratamiento más complejos.

Tabla 1. Mecanismos de acción de algunos fármacos utilizados en dolor neuropático

Mecanismos de acción	Fármacos
Inhibición de la recaptación de NA	ADT (aminas secundarias): desipramina, nortriptilina
Inhibición de la recaptación de NA - 5-HT	ADT (aminas terciarias): amitriptilina, imipramina Nuevos antidepresivos: duloxetina, venlafaxina
Bloqueo de los canales de sodio	Antiepilépticos: carbamacepina, gabapentina, lamotrigina
Bloqueo de los canales de calcio	Antiepilépticos: gabapentina, pregabalina
Agonistas de receptores opioides	Opioides menores (tramadol, codeína) y mayores (fentanilo, morfina, oxycodona, buprenorfina, hidromorfona, tapentanol)

NA: noradrenalina; 5-HT: serotonina.

Tabla 2. Recomendaciones clínicas en el dolor del miembro fantasma

- Establecer el diagnóstico y la etiología del dolor (origen de la amputación: traumática, vascular, oncológica, diabética; dolor de muñón, infección, dolor de miembro fantasma, sensación no dolorosa de miembro fantasma)
- Tratamiento de la causa original (insulinización, quimioterapia, revascularización, cirugía reconstructiva)
- Identificar las comorbilidades y tratar al paciente ajustando la medicación a las mismas
- Comenzar tratamiento con un ADT si el paciente tiene insomnio, ansiedad o depresión. Preferible una amina secundaria (nortriptilina, desipramina) o ISRSN (duloxetina, venlafaxina)
- Si no se toleran los efectos adversos, hay contraindicación para ADT o se prefiere terapia combinada: antiepiléptico agonista de los canales de calcio (pregabalina, gabapentina) y/o nuevo antidepresivo
- Si el paciente presenta dolor neuropático periférico: lidocaína tópica sola o combinada con un fármaco de primera línea
- Si se trata de un dolor neuropático agudo, oncológico o exacerbaciones de dolor intenso, se puede comenzar con tramadol o un opioide mayor, solos o combinados con un fármaco de primera línea
- Titular la medicación hasta constatar efectos beneficiosos o dosis máximas toleradas. Realizar ascensos lentos e incrementos con dosis bajas
- Monitorizar la respuesta al tratamiento
- Si la monoterapia se tolera bien pero es parcialmente efectiva, combinar antiepiléptico-antidepresivo e incluso opioide
- Si la monoterapia es mal tolerada o ineficaz, elegir un medicamento de primera línea diferente o uno de segunda línea
- Si el alivio del dolor permanece inadecuado, considerar el uso de un opioide
- Si el dolor es refractario, considerar fármacos de segunda o tercera línea y derivar al paciente a un centro multidisciplinario especialista en el tratamiento del dolor

ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Siguen faltando estudios comparativos a largo plazo incluyendo tratamientos combinados y ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento del dolor neuropático, sobre todo central, lo cual debería ser una prioridad para investigaciones futuras.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Introducción

Existen múltiples publicaciones que aportan datos fiables sobre el uso de los antidepresivos en dolor neuropático^{2,3-5}. Diversos trabajos han confirmado la eficacia de los ADT en otras condiciones de dolor neuropático por denervación, como neuralgia postherpética o polineuropatía diabética. Amitriptilina tiene la mejor eficacia documentada. Los antidepresivos con efecto mixto sobre los receptores o aquellos con predominancia sobre la actividad noradrenérgica parecen tener la mayor actividad analgésica en pacientes con dolor neuropático. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son con frecuencia inefectivos en el tratamiento del dolor. Los nuevos antidepresivos (venlafaxina, duloxetina, bupropión, escitalopram) podrían aportar alternativas útiles en el manejo de estos enfermos. Sin embargo, no existen ensayos clínicos específicos de calidad sobre el uso de antidepresivos en el dolor del miembro fantasma (Tabla 3).

Antidepresivos tricíclicos

El efecto de los antidepresivos tricíclicos en el dolor neuropático parece ser independiente de su efecto antidepresivo.

Las aminas secundarias, como nortriptilina y desipramina, muestran relativa inhibición de la recaptación presináptica de NA. Las aminas terciarias como amitriptilina e imipramina muestran una inhibición más balanceada de la recaptación de NA y 5-HT, pero también tienen mayores efectos anticolinérgicos.

Otros mecanismos de actuación que resultarían analgésicos son una leve actividad opioide (debido a su baja afinidad por el receptor μ), antagonismo de los receptores NMDA y acción antihistamínica sobre los receptores H_1 . Asimismo, los ADT actúan sobre los canales de sodio en el tejido neuronal, por lo que podrían estabilizar los nervios a nivel periférico y modular la hiperexcitabilidad de las neuronas a nivel del SNC.

Efectos adversos

Debido al antagonismo de receptores colinérgicos y muscarínicos, la pérdida de acomodación es un efecto oftalmológico común, sobre todo en pacientes afectados de glaucoma. Los pacientes con riesgo cardíaco tienen muchas limitaciones para el uso de los ADT, porque prolongan la duración del segmento

Tabla 3. Fármacos antidepresivos utilizados en dolor de miembro fantasma

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
ADT		Boca seca, estreñimiento, retención urinaria, sedación, ganancia de peso Contraindicaciones Trastornos de la conducción cardíaca, eventos cardíacos recientes, glaucoma de ángulo estrecho
Amitriptilina	10-25 mg por la noche, con incrementos de 10-25 mg/semana máx. 75-150 mg	Mayores efectos anticolinérgicos, no deben usarse en pacientes ancianos.
Imipramina		
Desipramina	25 mg/día con incrementos semanales de 25 mg, máx. 150 mg	Menores efectos anticolinérgicos
Nortriptilina		
ISRS		
Fluoxetina	10-20 mg/día, máx. 80 mg/día	Náuseas, sedación, disminución libido, disfunción sexual, cefalea, ganancia de peso. Pobre eficacia en síndromes dolorosos
Paroxetina		
ISRSN		
Duloxetina	30-60 mg 1-2 veces día	Náuseas, boca seca, estreñimiento, mareo, insomnio. Precaución en insuficiencia renal, hepática, alcoholismo y uso concomitante de tramadol.
Venlafaxina	37,5 mg/día, con incrementos 37,5 mg/semana máx. 300 mg/día	Cefalea, náusea, sudoración, hipertensión, convulsiones. Propiedades serotoninérgicas por debajo 150 mg/día y noradrenérgicas a partir de esa dosis. Precaución en enfermedad cardíaca, uso concomitante de tramadol, síndrome de abstinencia o una discontinuidad abrupta del tratamiento.
Bupropión	100 mg/día máx. 200 mg/12 h	Ansiedad, insomnio o sedación, ganancia peso, convulsiones

QT. En sujetos sanos el principal efecto cardiovascular es la hipotensión postural. Otros efectos secundarios son: retención urinaria, boca seca, estreñimiento, aumento de peso, sedación, agitación, insomnio, disfunción sexual, alucinaciones, convulsiones tónico-clónicas, temblor fino, disartria, ansiedad, parkinsonismo, fotosensibilidad y déficits hematológicos, estos últimos con menor frecuencia. Amitriptilina debe ser evitada en pacientes ancianos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Se postuló que podrían tener un efecto analgésico comparable a los ADT, inhibiendo la recaptación presináptica de 5-HT y no de NA. Tienen como ventajas una mayor tolerancia al reducirse la incidencia de efectos secundarios o en caso de sobredosificación, una posología fácil (1/día) e interacciones reducidas con otros medicamentos, aunque se tomarán las precauciones oportunas en caso de tratamientos combinados con otros antidepresivos, opioides y otros fármacos serotoninérgicos por el riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico. Como opción terapéutica no han demostrado una eficacia clínica

relevante ni existen estudios específicos con estos fármacos para dolor del miembro fantasma.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes son: náuseas, *rash*, ansiedad, parestesias, anorexia, insomnio, ansiedad, agitación, cefalea y diarrea.

Se ha comprobado que algunos efectos adversos como parkinsonismo, confusión, alucinaciones, euforia, hiponatremia, bradicardia e hipotensión parecen ser más frecuentes en ancianos, y que urticaria, acatisia, efectos hematológicos, endocrinológicos, sexuales y visuales se presentan más frecuentemente en pacientes jóvenes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Recientemente, se han introducido nuevos antidepresivos en la práctica clínica con disminución significativa de los efectos secundarios y eficacia equivalente a los ADT. Los más investigados son venlafaxina y duloxetina.

Venlafaxina

Actúa inhibiendo la recaptación de 5-HT y NA. A dosis bajas puede tener un efecto similar a los ISRS y a dosis altas participa inhibiendo la recaptación de NA, principalmente. Los efectos colaterales colinérgicos y adrenérgicos son mínimos, puesto que no tiene afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, histamínicos o α_1 -adrenérgicos. La dosis se inicia a 37,5 mg/12 h y se aumenta hasta 75-225 mg/día en dosis divididas. También se presenta en una forma retardada que permite su prescripción en una única dosis diaria (iniciar con 75 mg/día).

Hay que prestar especial atención (al igual que con duloxetina) a los pacientes con insuficiencia renal, reduciendo la dosis un 25% y hasta 50% o más en pacientes dializados, con insuficiencia hepática o con cirrosis. Se recomienda monitorizar la tensión arterial en pacientes hipertensos, puesto que es un efecto secundario dosis dependiente³. Produce escasos efectos adversos a nivel del SNC. El efecto indeseable más frecuente de venlafaxina son las náuseas.

Duloxetina

Posee una acción inhibitoria del dolor relacionada con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el SNC. No tiene una acción significativa a nivel de los receptores muscarínicos, H_1 , α_1 -adrenérgicos ni dopaminérgicos; tampoco sobre los canales Na^+ dependientes. La dosis inicial suele ser de 30 mg/día, y al cabo de 2-3 semanas se incrementa a 60 mg/día.

Diversos estudios a largo plazo han valorado su seguridad y tolerabilidad y los efectos adversos más frecuentemente encontrados son: náuseas, somnolencia, estreñimiento, mareos, fatiga y reducción de apetito.

Otros antidepresivos

Bupropión

Su mecanismo de acción no está aún bien definido. Parece que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y NA. No tiene efectos secundarios anticolinérgicos. Puede asociarse a crisis convulsivas cuando se sobrepasan las dosis habituales y provoca pérdida de peso. Tiene escasos efectos en cuanto a disfunción sexual, pero es típico el efecto de aumento de la libido.

EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

Los ADT tienen el *number needed to treat* (NNT) más bajo comparado con otros fármacos. Así, los ADT (de los de nueva generación, venlafaxina obtendría un valor NNT similar) aliviarían a uno de cada tres-cuatro pacientes con dolor neuropático periférico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) a uno de cada cuatro-cinco, y los ISRS a uno de cada siete pacientes, por lo que se les considera de menor eficacia⁷. Según estos criterios, los ADT actuarían mejor que gabapentina, oxicodona o tramadol.

La baja tolerabilidad de los ADT y sus contraindicaciones hacen que se favorezca el uso de ISRSN. Hay pocos estudios que comparen *head to head* los ADT con otros analgésicos. En general, uno de cada cinco pacientes a quienes se prescribe ADT abandona el tratamiento a causa de los efectos adversos (en referencia al *number needed to harm* [NNH]).

Amitriptilina ha demostrado tener un efecto real sobre las vías nociceptivas, mejorar el dolor por neuralgia postherpética y en otras entidades dolorosas.

En un estudio realizado con 94 pacientes amputados y con dolor de miembro fantasma no tratados previamente, se hizo una aleatorización de acuerdo con el tratamiento con dosis tituladas de manera individual de tramadol (dosis media diaria de 523 mg), placebo (doble ciego) o amitriptilina (dosis media 56 mg, comparación abierta) durante 1 mes. Los resultados afirmaron que tanto tramadol (67% de inhibición total del dolor) como amitriptilina (83%) aportaban un excelente control del dolor del miembro fantasma y del muñón, con escasos efectos adversos. Con ambos fármacos, a los 7 días de tratamiento el 80% de los pacientes habían experimentado reducción del dolor⁸. Otro ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en 39 pacientes con dolor referido a una amputación de 6 meses de evolución, en el que se comparaba la efectividad de amitriptilina con placebo en la mejora del dolor del miembro fantasma y dolor residual del miembro, no encontró diferencias significativas, aunque se vio limitado por la escasa extensión de la muestra y al tratarse de pacientes refractarios a múltiples tratamientos previos⁹.

Imipramina ha demostrado ser efectiva en la polineuropatía diabética de extremidades inferiores y desipramina en neuropatía diabética (dosis media 201 mg/día) y neuralgia postherpética (167 mg/día).

También se ha estudiado la administración crónica de desipramina para el alivio de la hiperalgesia y alodinia inducidas por capsaicina. Nortriptilina ha demostrado ser más eficaz que placebo, sola o en combinación con morfina, para el dolor radicular crónico de origen lumbar. La evidencia que se deduce de estos últimos estudios precisa de mayor investigación para ser generalizada y no se conoce el efecto de los ADT en la nocicepción aguda.

Tampoco se ha obtenido evidencia sobre el uso preventivo de los antidepresivos ante el desarrollo de síndromes de dolor neuropático, aunque en la práctica clínica es habitual comenzar el tratamiento con antidepresivos-antiepilépticos en pacientes que van a ser amputados. La efectividad de estos fármacos en el manejo terapéutico del dolor neuropático es comparable pero la seguridad y los efectos secundarios difieren. Los ADT son agentes con un excelente perfil coste-efectividad pero se asocian a una menor seguridad en pacientes ancianos que los antiepilépticos de nueva generación. Tampoco se han obtenido resultados concluyentes sobre su efectividad en el dolor tras lesión medular ni en la neuropatía por VIH, aunque esto podría estar motivado por deficiencias metodológicas en las revisiones multianálisis¹¹.

El efecto analgésico de los nuevos antidepresivos como venlafaxina, duloxetina y bupropión sigue siendo independiente del efecto antidepresivo. Venlafaxina es uno de los nuevos antidepresivos más estudiados¹⁰; ha demostrado aliviar el dolor de polineuropatías periféricas como la diabética. Ha sido efectivo también en la neuralgia postherpética y, asociado a fármacos antiepilépticos como gabapentina, mejora su efectividad debido a un posible sinergismo. En 2004 se publicó un trabajo con 100 pacientes a quienes se practicó mastectomía radical con vaciamiento axilar en el que se administraba venlafaxina de forma perioperatoria y se realizaba un seguimiento de 6 meses, donde venlafaxina resultó ser efectiva en la prevención del síndrome posmastectomía si se administraba el día previo a la cirugía. No alivió, sin embargo, el dolor fantasma ni tampoco el edema ni los cambios sensoriales.

Duloxetina ha demostrado ser efectiva en la polineuropatía diabética en ensayos clínicos a doble ciego y controlados con placebo¹². Las dosis utilizadas en estos estudios fueron entre 20-120 mg/día (la dosis media más efectiva resultó ser de 60 mg/día) y la duración del tratamiento fue aproximadamente de 12 semanas. En una reciente revisión sistemática se evaluaron seis ensayos clínicos de pacientes con polineuropatía diabética (3 estudios) y fibromialgia (3 estudios) tratados

con duloxetina 60-120 mg frente a placebo durante una media de 12-13 semanas y se obtuvieron NNT para un alivio del dolor del 50% entre 5-6, sin diferencias entre ambas entidades patológicas⁶.

Un estudio reciente con bupropión indica una sorprendente eficacia de este fármaco en el dolor neuropático periférico⁴.

Escitalopram es un ISRS. Recientemente, se publicó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en un número reducido de pacientes con dolor neuropático, en los que se administraba una dosis de 20 mg/día durante dos periodos de 5 semanas. El NNT resultante de escitalopram para un alivio del dolor satisfactorio o completo fue de 6,8 en comparación con placebo, pero no se pueden hacer recomendaciones generales para el uso de bupropión ni escitalopram a partir de estos hallazgos clínicos.

Después de revisar el último metaanálisis (61 ensayos clínicos, con inclusión de más de 3.000 pacientes) sobre antidepresivos en el tratamiento del dolor neuropático⁷, se desconoce cuál es el antidepresivo más efectivo y qué papel tienen los nuevos antidepresivos en estos síndromes dolorosos. Se deben hacer más estudios aleatorizados y controlados con resultados consistentes en cuanto a un alto grado de alivio del dolor, superioridad ante otros fármacos preexistentes, persistencia del efecto analgésico, con aparición de escasos y sólo moderados efectos adversos, mejoría significativa en la calidad de vida y un bajo coste, para valorar el efecto de los antidepresivos en el dolor neuropático y, en concreto, en el dolor por miembro fantasma. Se podrían así generalizar algoritmos y guías de tratamiento basados en la evidencia. Ante la escasez de ensayos clínicos y falta de estudios comparativos entre diversos fármacos analgésicos, algunas publicaciones se basan en el recurso de estimación de los NNT y NNH para evaluar la eficacia y la seguridad de estos fármacos.

MANEJO CLÍNICO DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

No existe una guía exacta para la administración de fármacos antidepresivos en el tratamiento del dolor neuropático². Para su utilización es necesario realizar una elección basada en la comparación del perfil del paciente y los efectos secundarios del fármaco. La primera línea de tratamiento suelen ser los ADT,

Tabla 4. Fármacos antiepilépticos utilizados en dolor de miembro fantasma

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
Gabapentina	1.800-3.600 mg/día en 3 dosis (inicio 300 mg/día y aumento progresivo de 300 mg/semana)	Somnolencia, mareo, edema periférico, visión borrosa. Ajustar dosis en insuficiencia renal
Pregabalina	150-600 mg/día en 2 dosis (inicio 75 mg/día y aumento de 75 mg/semana)	Somnolencia, mareo, edema periférico, visión borrosa. Ajustar dosis en insuficiencia renal
Carbamacepina	200-400 mg/día en 3 dosis (inicio 100 mg/día y aumento progresivo de 100 mg/semana)	Somnolencia, mareo, náuseas, visión borrosa, ataxia, <i>rash</i> . Necesita monitorizar niveles sanguíneos y controlar función hepática. Vigilar interacciones con otros fármacos

y si no son efectivos se opta por otro tipo de antidepresivos. El tratamiento debe iniciarse con pequeños incrementos de las dosis y puede prolongarse como monoterapia o en combinación con otros analgésicos o antiepilépticos. Siempre se realizará un enfoque personalizado para cada paciente teniendo en cuenta todas las comorbilidades e interacciones farmacológicas. La presencia de depresión no es necesaria para el efecto analgésico de estos fármacos.

En la actualidad cada vez más se inicia el tratamiento con un nuevo antidepresivo (duloxetina, venlafaxina). Sin embargo, el fármaco más utilizado sigue siendo amitriptilina. El inicio de la posología debe ser siempre a dosis bajas, con incrementos regulares, hasta lograr el efecto terapéutico deseado o si aparecen efectos adversos intolerables. Después de 4-6 meses de tratamiento con remisión del dolor se inicia su retirada progresiva.

Cuando existe ausencia de respuesta al fármaco elegido, se podrían incrementar las dosis para buscar un efecto terapéutico, intentando no sobrepasar el límite del nivel tóxico. Si el primer fármaco administrado tiene efectos serotoninérgicos y no resulta eficaz, se sustituye por otro con un efecto mayor sobre la recaptación de NA. Otras opciones terapéuticas consisten en la combinación del tratamiento antidepresivo con un fármaco antiepiléptico u otro analgésico para utilizar el sinergismo de dichas medicaciones en favor de un ajuste más preciso de las dosis y una mejor tolerabilidad, como por ejemplo en el caso de gabapentina y venlafaxina. Si el paciente presenta un síndrome depresivo, una opción lógica sería comenzar la terapia de su dolor neuropático con un antidepresivo de nueva generación, y si tuviese alteraciones del sueño, con ADT. En el caso de padecer de forma concomitante un síndrome de ansiedad generalizada, sería una buena alternativa comenzar con pregabalina y añadir, o como alternativa, mirtazapina.

Hay que tener en cuenta que los antidepresivos pueden tener potenciales alteraciones farmacocinéticas en estados de enfermedad y con la coadministración de otros fármacos. Se tendrá especial precaución con aquellos fármacos con efecto sobre la recaptación de serotonina por el peligro de provocar un síndrome serotoninérgico, como en el caso de linezolid, o incluso dosis altas de tramadol, petidina, morfina, fentanilo u oxicodona.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO: ANTIEPILÉPTICOS

Los fármacos antiepilépticos han demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, que se asocia a hiperactividad patológica de las membranas excitables, con crisis de dolor lancinante y descargas. Principalmente los nuevos antiepilépticos bloqueadores de los canales de calcio, como gabapentina y pregabalina, se consideran actualmente fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático con grado de recomendación A².

Gabapentina y pregabalina actúan bloqueando la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio, produciendo una disminución en la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato, norepinefrina y sustancia P, a la vez que estabilizan la membrana neuronal, reducen la actividad nerviosa excitatoria y activan vías inhibitorias gabaminérgicas y serotoninérgicas.

Ambas tienen una amplia ventana terapéutica, con mejor tolerabilidad y menos interacciones farmacológicas que los antiepilépticos clásicos como carbamacepina. No requieren monitorización de los niveles plasmáticos y permiten la asociación con diferentes fármacos, lo que suele ser imprescindible en el tratamiento del dolor de miembro fantasma (Tabla 4).

Gabapentina

Ha demostrado eficacia en la disminución del dolor neuropático en múltiples estudios, tanto en dolor por neuropatía diabética, neuralgia postherpética u otros síndromes de dolor neuropático, incluido el dolor de miembro fantasma postamputación¹³. El *number needed to treat* (NNT) de gabapentina en dolor neuropático se sitúa alrededor de 4^{14,15}. Además, parece asociarse a una mejoría en la calidad del sueño, del estado de ánimo y mejoría general de la calidad de vida del paciente. A pesar de ello otros estudios no han logrado demostrar su eficacia en dolor de miembro fantasma^{16,17}, aunque en muchos casos se observa un escaso número de pacientes participantes y un tiempo de tratamiento corto.

La dosis media efectiva se sitúa entre 1.800-3.600 mg/día, generalmente repartidos en tres dosis diarias. Su principal limitación es la aparición de efectos secundarios que pueden limitar la dosis máxima alcanzada, como son la somnolencia o el mareo, que suelen disminuir su incidencia si se realiza una titulación lenta de la dosis, y el edema periférico o las alteraciones cognitivas, principalmente en pacientes ancianos. Para llegar a la dosis terapéutica se puede llegar a necesitar varias semanas (4-6 semanas o más). Aunque los efectos beneficiosos se pueden comenzar a notar a la semana 2 de iniciado el tratamiento, el efecto máximo se alcanza entre 2-3 semanas después de llegar a la dosis terapéutica. Por ello se cree que algunos estudios de corta duración no han podido demostrar la eficacia de gabapentina frente a placebo, dado que se deberían realizar durante un periodo de estudio mínimo de 8 semanas².

Gabapentina parece un fármaco seguro, con escasas interacciones farmacológicas de importancia clínica, que no requiere monitorizar niveles plasmáticos, y con un precio asequible y formulación genérica. Su dosis se debe ajustar en casos de insuficiencia renal.

Pregabalina

No existen estudios que demuestren la efectividad de pregabalina en el control del dolor de miembro fantasma, aunque sí ha demostrado su eficacia en otros estudios de dolor neuropático como en polineuropatía diabética^{18,19}, en neuralgia postherpética^{20,21} y en otros síndromes de dolor central, como en el dolor por desafrenciación tras lesión espinal²². El NNT medio de pregabalina en dolor neuropático se sitúa en 4,7^{14,15}. Además, ha demostrado eficacia en el tratamiento de síndromes de ansiedad, lo que puede comportar un beneficio añadido en el tratamiento del dolor crónico.

Los efectos secundarios son parecidos a gabapentina, incluyendo somnolencia, mareo y edemas periféricos.

El tratamiento se suele iniciar a dosis de 75 mg/día en dosis nocturna, aunque se puede iniciar a dosis menores, de 25 mg, principalmente en pacientes de edad avanzada y para disminuir la incidencia de efectos secundarios. Normalmente se realiza una titulación lenta hasta alcanzar la dosis máxima de 300-600 mg/día repartidos en dos dosis diarias. El inicio del alivio del dolor suele aparecer antes que con gabapentina. La dosis media eficaz se sitúa entre 150-300 mg/día, aunque el máximo alivio del dolor se suele alcanzar a la semana 2 de haber llegado a la dosis efectiva. Dada su cómoda posología, en dos dosis diarias, y su farmacocinética lineal, puede ser mejor aceptada que otros antiepilépticos, aunque su eficacia y tolerabilidad son similares a gabapentina. Al ser un fármaco relativamente nuevo existen pocos estudios de seguridad a largo plazo, aunque parece similar a gabapentina, presentando escasas interacciones farmacológicas, y sólo se debe ajustar su dosis en casos de insuficiencia renal.

Otros antiepilépticos

En general se consideran fármacos de segunda o tercera línea, ya que no han demostrado su eficacia en el control del dolor neuropático en ensayos clínicos, o han demostrado mejoría del dolor pero en estudios no controlados o con resultados inconsistentes, o son recomendaciones de expertos, por lo que sólo se recomienda su uso en los pacientes en los que otros fármacos de primera o segunda línea no han sido eficaces o en los que los efectos secundarios limitan su uso, siendo éste de grado de recomendación B.

La carbamacepina es un antiepiléptico clásico de amplio uso que ha demostrado su eficacia en la neuralgia del trigémino, pero no en el control de otros síndromes de dolor neuropático¹⁵. Otros antiepilépticos como oxcarbamacepina, lamotrigina o topiramato tampoco han demostrado una eficacia consistente en ensayos clínicos aleatorizados, apareciendo estudios con resultados positivos y otros negativos.

LIDOCAÍNA TÓPICA

La lidocaína es un antiarrítmico bloqueador de los canales de sodio utilizado en el tratamiento de dolor neuropático. Los parches de lidocaína al 5% han

Tabla 5. Otros fármacos utilizados en dolor de miembro fantasma

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
Lidocaína 5%	1-4 parches/día aplicados durante 12 h/día En gel al 5% cada 8-12 h	No efectos sistémicos significativos. Evitar en insuficiencia hepática o uso concomitante de otros antiarrítmicos
Ketamina	10-30 mg/día ev. (infusión lenta en 30 min) 10-30 mg/8 h v.o.	Sedación, mareo, náuseas, fatiga, visión borrosa, alteraciones psicomiméticas, alucinaciones
Mexiletina	100-600 mg/día	Somnolencia, mareo
Cannabinoides	2 pulsaciones/6 h (inicio 1 pulsación/día y aumento progresivo lento)	Mareo, náuseas, fatiga, somnolencia, euforia
Tetrahydrocannabinol/cannabiol		

demostrado ser eficaces en el control del dolor y la alodinia en pacientes con polineuropatía diabética y en otras neuropatías periféricas localizadas con alodinia asociada, como puede ser el dolor postamputación con dolor de muñón^{23,24}, con grado de recomendación A. Los efectos secundarios incluirían reacciones cutáneas como eritema o *rash* localizado. Los niveles plasmáticos son muy bajos a las dosis máximas recomendadas de 3-4 parches al día, aplicados durante unas 12-18 h. De todas maneras, no se recomienda su uso en pacientes que reciban tratamiento con otros antiarrítmicos orales o en casos de alteraciones hepáticas graves. La lidocaína en gel al 5% puede ser una alternativa en los casos en que los parches no están al alcance o su aplicación sea problemática (Tabla 5).

USO DE OPIOIDES EN EL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA. EVIDENCIA CLÍNICA

Tradicionalmente, el dolor neuropático ha sido considerado resistente al efecto analgésico de los opioides y su prescripción en el manejo del dolor no oncológico (incluso en dolor postamputación) ha sido intensamente debatida. No obstante, múltiples ensayos controlados realizados en los últimos años²⁵ indican un efecto beneficioso de los opioides en ciertos estados neuropáticos como la neuralgia postherpética y polineuropatía diabética. Las razones que abogan por la utilización de los opioides en el síndrome del miembro fantasma son: producir analgesia presináptica y efectos postsinápticos en las neuronas transmisoras del dolor a nivel espinal, modular la nocicepción vía descendente y, a través de sus efectos centrales, disminuir la reorganización cortical típica que se produce tras un estado de desafiliación.

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con opioides para el tratamiento de dolor neuropático de cualquier etiología aportó que los estudios de duración intermedia (8 semanas, aproximadamente) demostraban eficacia significativa de los opioides sobre placebo en dolor neuropático. No así los estudios de corta duración, que sólo aportan datos contradictorios²⁶. Esta revisión no resuelve el debate sobre la diferente eficacia de los opioides en el dolor neuropático de origen central y periférico; no hace referencia a las conductas adictivas en cuanto al consumo a largo plazo de opioides, quizá debido a la escasa duración de los ensayos clínicos, ni tampoco a la mejora en la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico. Sin embargo, muchos trabajos demuestran que los opioides pueden ser utilizados de manera segura durante años con un riesgo bajo de dependencia.

Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo²⁷ analizaba los efectos analgésicos de la administración endovenosa durante 3 días consecutivos de morfina (0,05 mg/kg *bolus* + 0,5 mg/kg infusión), lidocaína (1 mg/kg *bolus* + 4 mg/kg infusión) y difenhidramina (10 mg *bolus* + 40 mg infusión) en 31 pacientes con dolor postamputación (en muñón, de miembro fantasma o ambos). Concluyeron que el dolor de muñón se aliviaba ($p < 0,01$) con morfina (alivio del 30% NNT 2,1) y lidocaína (alivio del 30% NNT 2,5), pero el dolor del miembro fantasma sólo mejoró con morfina (alivio 30% NNT 1,9). Comparados con placebo, el alivio del dolor del muñón fue mayor con morfina ($p < 0,01$) y lidocaína ($p < 0,05$), mientras que la mejoría del dolor del miembro fantasma sólo fue superior con morfina ($p < 0,01$). Con estos resultados se sugería que los mecanismos y la sensibilidad farmacológica de ambos síndromes eran diferentes, incluyendo una diversa actividad neurosensorial a nivel central y periférico que habría de estudiarse con detenimiento para apreciar las diferencias

en cuanto a las respuestas al tratamiento. El dolor del muñón podría ser predominantemente periférico, englobando mecanismos relacionados con los canales de sodio, mientras que en el dolor del miembro fantasma participarían mecanismos centrales y periféricos. A pesar de la combinación de estos dos fármacos no se alcanzó el alivio completo del dolor y esto sugiere la necesidad de un tratamiento multimodal para estos pacientes. Posteriormente, el mismo autor planteó otro ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado²⁸ en 60 pacientes adultos con dolor postamputación de 6 meses o más de evolución y con escala visual analógica (EVA) superior a 3. Se les practicó un tratamiento secuencial de tres periodos (placebo, morfina y mexiletina) de 4 semanas de titulación del fármaco, 2 semanas de mantenimiento, 2 semanas de retirada y 1 semana libre de fármaco o lavado como intervalo entre periodos. El porcentaje medio de alivio del dolor fue de 19, 53 y 30%, respectivamente. Con morfina se obtuvieron las cifras más bajas de dolor ($p < 0,0003$) con respecto a placebo y mexiletina. NNT de morfina para el alivio del 33 y 50% fueron 4,5 y 5,6, pero se describieron más efectos secundarios asociados a su tratamiento. Las dosis medias administradas de morfina fueron 112 mg, y de mexiletina 933 mg. Algunas de las limitaciones del estudio son su escasa duración y que la mexiletina está actualmente recomendada como de tercera línea de tratamiento en el dolor neuropático y en nuestro país, fuera de mercado.

Tramadol, agente agonista débil μ , con actividad monoaminérgica (también inhibe la recaptación de NA y 5-HT), podría ser una alternativa a los opioides mayores en cuanto a tolerancia y dependencia durante los tratamientos de larga duración y, como ya se ha citado, en un estudio reciente mostró una leve eficacia en el dolor postamputación⁸.

Metadona es un opioide sintético con propiedades antagonistas NMDA, con buena biodisponibilidad oral, que se ha descrito eficaz en condiciones de dolor neuropático mixtas³. Se requiere una estrecha observación durante la fase de titulación dada su larga vida media. Un estudio realizado en 2002 proponía metadona como opción eficaz en el alivio del dolor a largo plazo en pacientes con síndrome del miembro fantasma.

SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES

Los efectos secundarios más frecuentes con el uso crónico de opioides son: náuseas, vómitos, estreñimiento

y mareos. En los pacientes ancianos pueden exacerbar el deterioro cognitivo y provocarles más caídas incidentales. Se tomarán precauciones en los pacientes con historia de abuso de sustancias, enfermedad psiquiátrica, riesgo de suicidio y conducción habitual de vehículos al inicio del tratamiento. En cuanto al tramadol se añadirían la hipotensión ortostática, riesgo de crisis comiciales en pacientes con predisposición, y el riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de ISRS, ISRSN y ADT.

Existen datos que dan especial significancia a la hiperalgesia inducida por los opioides y que en la enfermedad que nos ocupa debería distinguirse de la tolerancia farmacológica, o de la exacerbación de la condición dolorosa. El riesgo de adicción y de dependencia física-psíquica está siempre presente, y el paciente debe ser advertido de que no puede interrumpir el tratamiento sin consultar con el especialista. En líneas generales el tratamiento crónico con opioides debería estar reservado a pacientes refractarios a otras medicaciones o intolerantes a los fármacos de primera línea, con intensidad de su dolor moderada-grave.

MANEJO CLÍNICO DE LOS OPIOIDES

Estos fármacos proporcionan un rápido inicio del efecto analgésico, lo cual merece, entre otras razones, su consideración en el tratamiento de los síndromes de dolor neuropático refractario en los que el paciente necesita una solución eficiente.

Las dosis habitualmente utilizadas de tramadol serían 50 mg al inicio cada 12-24 h e incrementar 50-100 mg/día en dosis divididas, cada 3-7 días según tolerancia. La dosis máxima se situaría en 400 mg y en pacientes mayores de 75 años, 300 mg/día.

Con fentanilo transdérmico, se comenzaría entre 12,5 y 25 $\mu\text{g}/\text{h}/72 \text{ h}$ y realizar un ascenso prudente de la dosis para evitar tolerancia.

Si se inicia el tratamiento con morfina u oxicodona de liberación normal (5-10 mg/6-8 h), primero se titularían las dosis durante 2-3 semanas, convirtiendo posteriormente la dosis total diaria a un opioide de larga duración y continuar el rescate del dolor incidental irruptivo con dosis fraccionadas del medicamento de acción rápida. Con hidromorfona se iniciaría el tratamiento a dosis de 4-8 mg/día.

Tendremos siempre en cuenta las dosis equianalgésicas de los diferentes fármacos en el caso de realizar

rotación de opioides y prestaremos atención a que no existe descrito un techo terapéutico de opioides y, por lo tanto, se deben titular las dosis con especial cuidado, atendiendo estrictamente las indicaciones del médico especialista.

FÁRMACOS DE TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato

La ketamina es un fármaco con múltiples acciones, entre ellas el de analgésico, actuando a nivel central y periférico, sobre receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores opioides, entre otros, inhibiendo la recaptación de serotonina y dopamina y bloqueando canales de sodio. En un estudio en dolor de miembro fantasma comparando ketamina endovenosa con calcitonina y placebo, la ketamina demostró una mejoría significativa del dolor durante la infusión endovenosa y hasta 48 h después, con aumento del umbral de dolor ante estímulos eléctricos²⁹. En otro estudio³⁰ demostró mejoría del dolor de muñón y del dolor de miembro fantasma, con disminución de la hiperpatía e incremento del umbral doloroso a la presión.

Generalmente se recomienda iniciar el tratamiento a dosis de 0,25-0,5 mg/kg en infusión lenta durante unos 30 min³¹. La limitación más importante suelen ser los efectos secundarios, como mareo, disconfort o efectos psicomiméticos, que se pueden disminuir con la administración previa de benzodiacepinas de acción corta tipo midazolam. Los pacientes que presenten una buena respuesta a la infusión endovenosa podrían ser candidatos a la administración de ketamina oral, a dosis inicial de 0,5 mg/kg, que se irá aumentando de forma lenta hasta el control del dolor o la aparición de efectos secundarios. La dosis media efectiva según la literatura es de unos 200 mg/día, aunque el rango es muy amplio³¹.

Dextrometorfano y nemantadina son otros fármacos que antagonizan los receptores NMDA utilizados en dolor neuropático, aunque no hay estudios consistentes que demuestren su eficacia¹⁵. Un estudio que incluía a tres pacientes con dolor de miembro fantasma postamputación por cáncer³², tratados con dextrometorfano frente a placebo, mostró mejoría del dolor de miembro fantasma con escasos efectos secundarios, aunque la muestra es muy pequeña.

Mexiletina

Antiarrítmico bloqueador de los canales del sodio, análogo de la lidocaína, de administración oral. Se ha postulado su eficacia en algún estudio de dolor en neuropatía diabética, aunque a dosis altas, que no suelen ser bien toleradas por la alta incidencia de efectos secundarios^{15,33}. Sin embargo, en otro estudio en dolor postamputación, comparando mexiletina con morfina oral y placebo, no se demostró mejoría del dolor respecto a placebo, mientras que morfina sí presentó mejoría en la escala de dolor²⁸. Tradicionalmente, la mexiletina se indica en pacientes con dolor neuropático que han presentado buena respuesta a la infusión de lidocaína endovenosa, la cual ha demostrado ser eficaz en el dolor de muñón, pero no en el control del dolor de miembro fantasma²⁷.

Cannabinoides

Los cannabinoides, como el tetrahidrocannabinol y el cannabidiol, son sustancias analgésicas que han demostrado su eficacia en el control del dolor en modelos animales, y en algunos estudios de dolor central en esclerosis múltiple^{34,35}, aunque no existen estudios controlados consistentes en dolor postamputación o en dolor neuropático periférico.

Otros fármacos

Otros fármacos como la capsaicina tópica, la calcitonina, los β -bloqueadores o la clonidina se han postulado como eficaces en el tratamiento del dolor neuropático y dolor de miembro fantasma, pero no hay estudios controlados que confirmen su eficacia.

Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol no tienen un papel significativo en el manejo del dolor de miembro fantasma, según la mayoría de autores, aunque en el dolor postoperatorio postamputación siempre se deben tener en cuenta (Tabla 5).

DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA, MODULACIÓN NEURONAL, ANALGESIA PREVENTIVA Y PSICOLOGÍA

Para elaborar un tratamiento farmacológico en los pacientes con dolor del miembro fantasma es conveniente hacer consideraciones respecto a los efectos neurosensoriales y psicológicos del síndrome.

Un reciente estudio experimental refiere que si se estimula a los pacientes con dolor crónico lumbar

en la región dolorosa, se visualiza una representación extendida de la espalda en el córtex primario somatosensorial, que aumenta con la cronicidad. En pacientes con dolor del miembro fantasma por amputación de un pie o una mano se ha observado un cambio en la representación de las áreas vecinas al área desafiada en el córtex primario somatosensorial. Esta reorganización del mapa cerebral funcional no está presente en los amputados congénitos o en amputados sin dolor del miembro fantasma. La magnitud del dolor está positivamente correlacionada con esta reorganización cerebral. Posiblemente, el papel del dolor crónico preexistente sea muy importante. Por ello, la modulación de la plasticidad neuronal y el dolor del miembro fantasma mediante la intervención farmacológica con antagonistas de los receptores NMDA y opioides puede ser un interesante modelo de estudio³⁶. Hay una clara evidencia de que la reorganización cortical se asocia al dolor del miembro fantasma, aunque quizá no con la sensación de miembro fantasma.

La *preemptive* analgesia está encaminada a prevenir el dolor crónico mediante una temprana intervención antes de que ocurra el dolor agudo. La idea de un efecto analgésico preventivo en el dolor del miembro fantasma también surge con la observación de que el dolor que aparece tras la amputación se parece en algunos casos al que estaba presente en el miembro antes de la cirugía, y que la presencia de dolor intenso previamente se correlaciona con un riesgo posterior mucho más alto de dolor del miembro fantasma³⁷. Se lanzó la hipótesis de que el dolor preamputación creaba una impronta en las estructuras memorizantes del SNC y era responsable del dolor persistente tras la amputación.

Existe un punto de vista, frente al concepto alternativo de considerar el dolor crónico como un trastorno psicológico, que lo ve como una expresión primaria de un estado depresivo silente, enmascarado. Los pacientes que sufrirían este síndrome (*pain-prone disorder*) se diferenciarían claramente de aquellos cuyo dolor está relacionado con una enfermedad somática bien definida. En el caso del miembro fantasma no es tan evidente dicha diferenciación. Reconocer de manera temprana estas alteraciones permite una aproximación racional y más efectiva a su tratamiento.

En el desarrollo y persistencia del dolor del miembro fantasma se pueden ver involucrados mecanismos biopsicosociales pero no existe constancia de que en pacientes con este síndrome haya mayor incidencia de trastornos de la personalidad u otros síndromes

clínicos psiquiátricos. Suele tratarse de pacientes con un perfil psicológico normal³⁸. Sin embargo, las alteraciones psicológicas relacionadas con la pérdida de un miembro, los sentimientos de dependencia, la discapacidad y el dolor crónico pueden desencadenarles problemas psicológicos. Suelen tener una conducta más rígida, más compulsiva y son personas más autosuficientes³⁹.

A su vez, el dolor crónico del miembro fantasma se puede desencadenar, reagudizar y exacerbar por factores psicológicos. El estrés activaría el sistema nervioso simpático e incrementaría la tensión muscular, agravando los episodios de dolor. Los factores cognitivos también participarían en la modulación: los pacientes que carecen de estrategias de confrontación ante problemas y padecen miedo tendrían más interferencias con su dolor. Aquellos pacientes que reciben menor apoyo antes de la amputación tienden a referir mayor dolor del miembro fantasma¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J Pain*. 2002;18:84-92.
2. Dworkin RH, O'Connor AB, Bakonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-51.
3. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol*. 2002;68(3):105-14.
4. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(6):399-409.
5. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13:1153-69.
6. Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(6):833-44.
7. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD005454.
8. Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline and placebo. *Anesthesiology*. 2005;103:619-28.
9. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1-6.
10. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy*. 2004;24(5):621-9.
11. Reuben SS, Makan-Judson G, Lurie SD. Evaluation on the efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27:133-9.
12. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther*. 2007;29(Suppl):2536-46.
13. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized double-blind, placebo controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27:481-6.
14. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage*. 2007;12(1):13-21.

15. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neurophatic pain treatment. An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:89-305.
16. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42:645-54.
17. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology*. 2006;105:1008-15.
18. Rosenstock J, Tuchman M, La Moreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110:628-38.
19. Lesser H, Sharma U, La Moreaux L, Poole PM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology*. 2004;63:2104-10.
20. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, La Moreaux L, Bockbrader H. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-control trial. *Neurology*. 2003;60:1274-83.
21. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Massonobe P. Pregabalin reduces pain and improved sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2004;109:26-35.
22. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neurophatic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;67:1792-800.
23. Rowbotham MC, Davis PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind, controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65:39-44.
24. Meier T, Warner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neurophatic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2003;106:151-8.
25. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003;348:1223-32.
26. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA*. 2005;293(24):3043-52.
27. Wu CL, Tella P, Staats PS, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2002;96:841-8.
28. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain. *Anesthesiology*. 2008;109(2):289-96.
29. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008;106(4):1265-73.
30. Nikolajsen L, Ansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neurophatic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67:69-77.
31. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence based review. *Anesth Analg*. 2003;97:1730-9.
32. Ben Abraham R, Marovani N, Weinbroum AA. Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:268-74.
33. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Cau DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neurophatic pain: a systematic review and metaanalysis. *Anesth Analg*. 2005;101:1738-49.
34. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. *BMJ*. 2004;329:253.
35. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:812-9.
36. Flor H. Visualisierung von Phantom-und Rückenschmerzen durch bildgebende Verfahren. Implikationen für die Behandlung. *Orthopäde*. 2004;33:553-7.
37. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth*. 2001;81:107-16.
38. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurology*. 2002;1:182-9.
39. Manchikanti L, Singh V. Managing phantom pain. *Pain Physician*. 2004;7:365-75.