



Dos campus d'excel·lència internacional

B = KC Barcelona
Knowledge
Campus

HUB Health Universitat
de Barcelona
Campus

La síndrome del membre fantasma dolorós:

Revisió de tractaments

Treball final de grau

Grau en podologia

Codi de l'assignatura: 360416

Autora: Anna Vaqué Bruguera

Tutora: Carme Moliné Regla

Data de presentació: Dilluns 8 de juny de 2015

ÍNDEX

1. Resum/abstract.....	4
1.1. Resum.....	4
1.2. Abstract.....	4
2. Objectius.....	5
3. Hipòtesi.....	5
4. Material i mètodes.....	5
4.1. Bases de dades i estratègia de cerca.....	5
4.2. Paraules clau.....	6
4.3. Criteris de selecció.....	6
4.2.1 Criteris d'inclusió.....	6
4.2.2 Criteris d'exclusió.....	6
5. Introducció/Contextualització.....	7
5.1 La síndrome del membre fantasma dolorós.....	7
5.1.1. Simptomatologia clínica.....	8
5.1.2. Fisiopatologia.....	9
5.1.3. Factors de risc.....	12
5.1.4. Etiologia.....	12
5.1.5. Epidemiologia.....	16
6. Descripció dels tractaments.....	18
6.1 Tractament farmacològic.....	19
6.1.1. Opiacis.....	20
6.1.2. Antagonistes del receptor de N-Metil-D-aspartat.....	20
6.1.3. Anticonvulsions.....	22
6.1.4. Antidepressius.....	24
6.1.5. Anestèsics.....	25
6.2 Tractament no farmacològic.....	28
6.2.1. Imaginaria motora graduada (IMG).....	28
6.2.2. Teràpia del mirall.....	29

6.2.3. Estimulació nerviosa elèctrica transcutània (TENS).....	30
6.2.4. Estimulació magnètica transcranial (EMT).....	31
6.2.5. Teràpia electroconvulsiva (TEC).....	31
6.2.6. Acupuntura.....	32
6.2.7. Neurocirurgia.....	32
7. Resultats.....	33
8. Discussió.....	36
9. Conclusions.....	37
10. Bibliografia.....	38

ÍNDIX DE FIGURES I IL·LUSTRACIONS

Fig. 5.1. Alliberació de neurotransmissors en la sinapsi medul·lar i després de rebre un estímul dolorós.....	10
Fig. 5.2. Proliferació de branques nervioses.....	11
Fig. 5.3. Homuncle de Penfield.....	15
Fig. 6.1. Tractament de la SMFD.....	18
Fig. 6.2. Algoritme terapèutic de la SMFD.....	19
Fig. 6.3. Seqüència del tractament i execució d'IMG.....	28
Fig. 6.4. Pacient realitzant teràpia del mirall.....	29
Fig. 6.5. Aparell generador portàtil de corrents elèctriques.....	30
Fig. 6.6. Aparell d'estimulació magnètica.....	31

1.RESUM/ABSTRACT

1.1. RESUM

La síndrome del membre fantasma (SMF) va ser descrita per primera vegada al 1551 per Ambroise Paré però no va ser fins al 1872 quan Silas Weir Mitchell va utilitzar el terme com a tal. Més endavant es va comprovar que hi havia 3 tipus de quadres clínics: percepció no dolorosa de la presència continuada del membre amputat, dolor del monyó o de l'extremitat residual i sensació de dolor a la porció amputada, és a dir la síndrome del membre fantasma dolorós (SMFD)¹. En aquest treball ens centrarem en aquest últim, la SMFD.

Hi ha estudis que conclouen que més del 80% dels amputats per traumatisme o patologia vascular perifèrica pateixen la SMFD².

L'objectiu d'aquest treball és fer una revisió d'articles que descriguin els tractaments de la SMFD i concloure quin d'ells té més efectivitat.

1.2. ABSTRACT

The phantom limb was described for the first time by Ambroise Paré on 1551 but it was not used until 1872 for Silas Weir Mitchell. Later it was found that there were three types of clinical; no pain perception of the continued member presence, stump or residual limb pain and pain sensation in the amputated portion, phantom limb pain (PLP)¹. In this paper we focus on the last one, PLP.

There are studies that conclude that 80% of trauma or peripheral vascular disease amputees suffer PLP².

The aim of that study is to do a literature review of the articles that describe PLP treatments and finally conclude which one is the most effective.

2. OBJECTIUS

- Fer una revisió dels diferents tractaments de la síndrome del membre fantasma dolorós.
- Esbrinar si hi ha estudis que demostrin una major eficàcia d'un tractament envers als altres.

3. HIPÒTESI

Hi ha una gran diversitat de tractaments per la SMFD però sembla ser que no n'hi ha cap que s'hagi mostrat del tot eficaç.

4. MATERIAL I MÈTODE

4.1. BASES DE DADES I ESTRATÈGIA DE RECERCA

Al ser un treball de revisió, documentació i investigació bibliogràfica ha estat imprescindible la recerca de documentació d'articles i llibres. També s'han utilitzat recursos via internet referents a la fisiopatologia i als tractaments de la síndrome de membre fantasma. La recerca d'informació científica es va dur a terme en diferents servidors; Dialnet, CINHL, EnFisPo, TDX, Recercat i PubMed.

Primerament es va fer una cerca d'articles sobre la fisiopatologia de la SMFD i els seus tractaments amb les paraules clau *phantom limb* AND *pain* AND *treatment* AND *physiopathology* fent diferents combinacions d'àlgebra booleana sense cap filtre obtenint un resultat de 1407 articles dels quals n'hi havia 1393 amb llengua anglesa, 12 amb llengua castellana i 2 amb alemanya. Seguidament es va prosseguir a una selecció d'articles d'interès fent una lectura i una classificació d'aquests segons els tractaments que s'utilitzaven. Posteriorment es va fer una segona cerca per cada tractament en particular per acabar d'aprofundir en cada un d'ells.

4.2. PARAULES CLAU

Els termes de cerca i els seus sinònims es van trobar al Thesaurus MeSH. A partir d'aquí es van establir les següents paraules clau i les seves traduccions:

Membre fantasma, dolor, tractament, fisiopatologia

Phantom limb, pain, treatment, pathophysiology

4.3. CRITERIS DE SELECCIÓ

4.3.1. Criteris d'inclusió

- Estudi enfocat a l'extremitat inferior.
- No s'ha fet cap distinció de gènere ni ètnia.
- No s'ha aplicat cap limitació temporal en quant als articles escollits referents a la fisiopatologia del SMFD ni als articles referents als tractaments.
- Els articles s'han extret de revistes científiques podològiques i de ciències de la salut.
- S'han tingut en compte els articles en llengua anglesa per ser la llengua de comunicació per excel·lència i la més utilitzada en les publicacions, en castellà i en català per ser la zona territorial on es realitza el treball.

4.3.2. Criteris d'exclusió

- Estudis sense conclusió i/o interpretació.
- Articles que no especifiquin la tècnica terapèutica i/o la dosi utilitzada.
- Els articles dels quals només es disposava del "abstract", perquè no estan disponibles al fons del CRAI de la biblioteca, i per tant mancava informació per poder valorar l'article en la seva totalitat.

5. INTRODUCCIÓ / CONTEXTUALITZACIÓ

5.1. LA SÍNDROME DEL MEMBRE FANTASMA DOLORÓS

La primera persona que va descriure el dolor persistent que apareix després d'una amputació va ser Ambroise Paré al 1551, tot i que la denominació com a SMF no es va utilitzar fins al 1872 per descriure els símptomes dels soldats de la guerra civil nord-americana després de l'amputació d'una extremitat.

La SMFD és la sensació que es produeix després d'un traumatisme greu amb lesió del nervi. Es caracteritza per la percepció continuada de la presència dolorosa del membre amputat.

Existeixen 3 quadres clínics diferents i és molt important diferenciar-los ja que tenen una etiologia i un tractament diferent. Aquests són el monyó dolorós, la sensació del membre fantasma i per últim la síndrome del membre fantasma dolorós¹.

- Monyó dolorós: És el dolor localitzat a la regió de l'amputació, en el lloc existent. Les seves causes poden ser un neuroma d'amputació, trastorns vasculars, hiperestèsia cicatricial, tendinitis o bursitis, infeccions locals, ulceracions de la pell i dermatitis o distròfia simpàtico-reflexa.
- Sensació membre fantasma: és la percepció de sensacions no doloroses de la part amputada. El pacient nota la presència del membre amputat però no té dolor. El 90% dels pacients té aquesta sensació de membre fantasma³. Aquestes sensacions són més freqüents en les parts més distals de les extremitats amputades per estar més ricament inervades⁴. Primer el pacient sent l'extremitat amputada en la seva totalitat i en alguns casos a mesura que avança el temps va disminuint la longitud del membre fantasma de manera gradual, això s'anomena "telescopage"⁵.

- Síndrome del membre fantasma dolorós: És la percepció de sensacions doloroses de la part amputada.

Erròniament alguns casos s'havien classificat com a trastorns mentals i encara ara hi ha pacients que no expressen aquest dolor per por a ser tractats com a tals².

5.1.1. Simptomatologia clínica

Els principals símptomes que pateixen els pacients amb la SMFD poden aparèixer immediatament després de l'amputació o uns anys més tard.

Aquest són:

- Dolor punxant
- Dolor de cremada
- Picor
- Sensació de presència de funcionalitat normal del membre
- Entumiment de l'extremitat amputada
- Formigueig
- Sensació de deformitat
- Sensació de fred i calor

Hi ha pacients que manifesten un dolor més agut a les zones més distals, on hi ha més innervació. En la majoria dels pacients són sensacions intermitents i episòdiques i de curta duració. En una minoria de pacients no disminueix la sensació de dolor i inclús pot augmentar la intensitat, la freqüència i la duració¹.

És complicat fer una bona valoració del dolor de la SMFD ja que no hi ha una prova mèdica específica per diagnosticar-la. El diagnòstic es basa en una bona anamnesi.

En la majoria dels casos s'utilitza l'Escaleta Visual Analògica (EVA) que és la valoració més utilitzada ara mateix. Consisteix en una prova molt senzilla on el pacient marca la intensitat del dolor que percep en una escaleta del 0-10 sent 0 el no dolor i 10 dolor insuportable. Serveix per comparar la intensitat de dolor en una mateixa persona durant la seva evolució però no permet comparar la intensitat de dolor entre persones diferents. La intensitat de dolor és molt variable tot i que hi ha una mitjana de 5,1 punts en aquesta escaleta⁶. Tot i que entre un 5% i un 30% ho descriuen com a intens entre 7 i 10 punts.

També s'utilitzen uns qüestionaris per fer una valoració multidimensional del dolor. Aquest són el qüestionari de McGill i el de Lattinen⁷.

5.1.2. Fisiopatologia

En condicions fisiològiques apareix el dolor quan s'activen els receptors del dolor del sistema perifèric davant d'estímuls nocius traduint aquesta energia en potencials d'acció. Aquest potencials d'acció són conduïts per fibres amielíniques, que són les que indueixen el dolor urent (80% del dolor), i per les fibres mielíniques que indueixen el dolor punxant (20% del dolor). La transmissió segueix a nivell dels cordons anteriors de la medul·la espinal i allà ascendeix fins als centres supraespinals, bulbars talàmics i a l'escorça cerebral. Tot això en el mecanisme fisiopatològic de la SMFD implica altres mecanismes molt més complexos com l'alteració en la despolarització, alteració de l'alliberació de neurotransmissors, una reorganització central de les vies aferents i una pèrdua dels mecanismes inhibitoris¹.

- *Alteracions en la despolarització:* quan hi ha una lesió dels teixits on hi ha receptors nerviosos hi ha una alliberació de bradicines, histamina i serotonina. Això influeix en la

transcripció genètica neuronal de manera que provoca potencials d'acció espontanis. Hi ha estudis que conclouen que a conseqüència de les alteracions dels axons es produeix un augment en l'expressió de gens que codifiquen canals de Na^+ en el cos neuronal i això condueix a la hiperexcitabilitat⁸.

- *Alteració de l'alliberació de neurotransmissors:* quan l'estímul arriba a l'asta dorsal de la medul·la s'alliberen neurotransmissors excitadors com per exemple el glutamat i la substància P. Aquest activen altres receptors específics i hi ha uns potencials anòmals que fan que entri Ca^{2+} a la neurona contínuament. Això provoca una despolarització mantinguda i un augment de la excitabilitat^{8,9}.

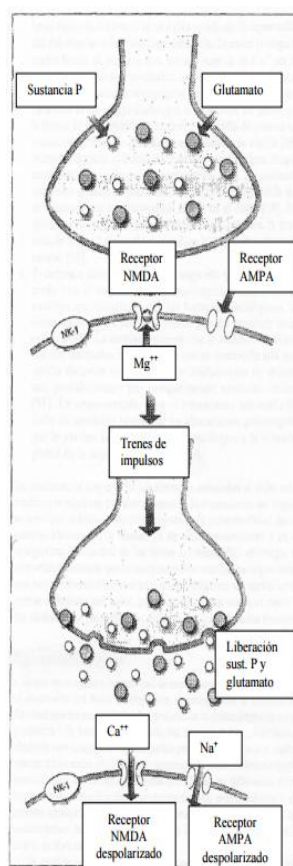


Fig. 5.1: Alliberació de neurotransmissors en la sinapsi medul·lar i després de rebre un estímul dolorós.

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

- *Reorganització central de vies aferents*: quan hi ha una lesió d'un nervi perifèric es produeix una proliferació de branques nervioses de fibres encarregades de transmetre impulsos tàctils. Com a conseqüència estímuls innocus poden percebre's com a dolorosos.

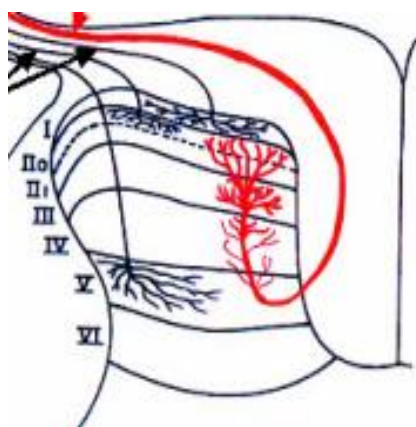


Fig 5.2: Proliferació de branques nervioses.

Font: Dra. M^a Esperanza del Pozo Gavilán¹.

- *Pèrdua dels mecanismes inhibitoris*: s'ha demostrat que en lesions perifèriques disminueixen els nivells de GABA (neuroestimulador inhibitor) de les interneurons inhibidores espinals. Com que hi ha menys mecanismes inhibidors els excitadors predominen i l'estímul excitador s'amplifica i pot provocar una sensació que el pacient pot percebre com a dolorosa¹.

5.1.3. Factors de risc

Hi ha uns factors de risc que incrementen la possibilitat d'experimentar la SMFD.

Aquests factors són:

- Dolor de pre-amputació, és a dir que si un pacient abans de l'amputació ja té dolor té més probabilitats de patir la SMFD un cop amputat.
- La intensitat del dolor previ a l'amputació.
- L'estrès provocat abans de l'amputació.
- Que es formi un coàgul sanguini en el membre amputat.
- Infecció al membre amputat abans de l'amputació.
- Úlceres per decúbit o diabètiques anteriors a l'amputació.
- Fractures òssies prèvies en la zona de la zona en qüestió.
- Danys previs a la medul·la espinal o als nervis perifèrics del membre amputat.

5.1.4. Etiologia

Podríem dir que la SMFD no té un origen físic desencadenant sinó que principalment és una conseqüència de l'intent de reorganització del sistema nerviós després de la lesió de nervis perifèrics i canvis de la informació sensorial que suposa l'amputació. El que no es pot explicar, perquè no hi ha cap estudi que ho conclougui, és la gran diversitat de sensacions que experimenten aquests pacients. Segons Melzack¹⁰ la sensació de membre fantasma és deguda als canvis en els camps receptors de les neurones de l'asta dorsal de la medul·la. Hi ha una expansió dels camps receptors d'aquestes neurones de manera que estímuls aplicats al final del monyó no només excitaran les cèl·lules de l'asta dorsal sinó també les que estan a prop dels camps receptors com per exemple el peu amputat. La percepció del volum i la mida del membre fantasma poden ser un marcador perceptual de l'extensió d'impulsos aferents

cutanis del monyó que han ocupat l'àrea del còrtex somatosensorial prèviament utilitzat pel membre amputat.

La causa concreta de la SMFD és desconeguda^{2,9} però hi ha una gran diversitat de teories que expliquen la seva causa; teories perifèriques, centrals i psicològiques entre d'altres^{2,4,6}. La majoria coincideixen en una reorganització de les àrees motores i sensibles de l'escorça cerebral degut a l'amputació del membre.

Seguidament es descriuen les diferents teories:

- *Perifèriques:*

El sistema perifèric gràcies als hidrogenions, el potassi i la serotonina entre d'altres, activa les fibres nociceptives¹¹.

Segons les teories perifèriques els impulsos nerviosos generats des del monyó es perceben com a dolorosos a la medul·la espinal i al cervell. L'origen del dolor prové de l'extrem amputat que innerva l'extremitat o de la presència de neuromes i produeix descàrregues espontànies. L'estimulació del tronc simpàtic augmenta aquestes descàrregues.

Després de la secció d'un nervi hi ha una degeneració retrògrada i escurçament de les neurones aferents. Degut a aquesta lesió es produeix el que s'anomena "sprouting" que consisteix en la regeneració dels axons i per tant en la formació de terminacions ampliades i desorganitzades. Hi ha un augment dels canals de sodi, una disminució dels canals de potassi així com una alteració de molècules de transducció de senyals mecano-sensibles. Això es pot observar en pacients amb anestèsia local del monyó que no sempre disminueix el seu dolor. En canvi amb una injecció de galamina, que augmenta la conductibilitat de sodi, s'incrementa el dolor de la SMFD. Això però només ens explica el mecanisme fisiopatològic dels

pacients amb dolor que apareix al cap d'un cert temps de l'amputació perquè s'ha hagut de formar el neuroma. En canvi no ens explica el mecanisme dels pacients que pateixen el dolor immediatament després de l'amputació.

Altres factors que s'atribueixen a la fisiopatologia de la SMFD són la temperatura, la oxigenació i la inflamació local sobre els possibles neuromes que es poden formar a la zona del monyó després de l'amputació.

- *Centrals:*

El sistema central participa en la modulació inhibidora del dolor. El glutamat és el principal neurotransmissor medul·lar, seguit de la substància P i els neuropèptids, que potencien els efectes excitadors del glutamat¹¹.

Segons les teories centrals hi ha una sensibilització, una irritació del sistema nerviós central i una disminució dels processos inhibitoris. Després de la destrucció d'axons sensorials per l'amputació, les neurones de rang dinàmic ampli s'alliberen del control inhibitori ocasionant descàrregues espontànies a qualsevol nivell del sistema nerviós central.

Aquí hi trobem dos factors, la plasticitat espinal i la reorganització cortical:

o Plasticitat espinal:

Després de la lesió d'un nervi perifèric les neurones de la zona posterior de la medul·la espinal mostren una sensibilització central. Això fa que hi hagi una hiperexcitabilitat, una reducció dels processos inhibitoris, canvis estructurals de les terminacions nervioses centrals sensorials primàries, interneurons i projeccions neuronals. A més a més hi ha una disminució dels receptors opiacis sobre terminacions primàries aferents i neurones espinals

intrínseques i per tant la colecistocinina, un inhibidor endogen del receptor opioide, augmenta i eleva l'efecte de desinhibició. Aquest augment de la sensibilització també s'explica per la facilitació del receptor N-Metil-D-aspartat al glutamat induïda per la inflamació.

A més a més hi ha descrites alteracions en la resposta sensorial associada a una activació d'àrees cerebrals frontals i parietals¹².

o Reorganització cortical:

La SMFD també es considera com un trastorn de les arrels i dels plexes nerviosos. Hi ha una evidència de canvis a nivell de l'escorça cerebral que es produeixen quan els pacients el pateixen. Es creu que és un intent del cervell de reorganitzar la informació sensorial després de l'amputació.

Hi ha estudis que demostren que després de l'amputació d'un membre hi ha una invasió de les àrees neuronals adjacents de la zona cortical que representen al membre en qüestió, corresponent a canvis de neuroplasticitat sobre l'escorça motora primària i somatosensorial primària¹³. S'ha observat que en alguns casos hi ha una reorganització de l'homuncle de Penfield d'aproximadament 2-3cm amb una correspondència entre llocs d'estimulació a la cara i sensacions de SMFD en el membre amputat. Això podria ser un indicador que la reorganització cortical pot generar la SMFD. Tot i així es creu que hi ha més àrees cerebrals involucrades en la seva fisiopatologia.

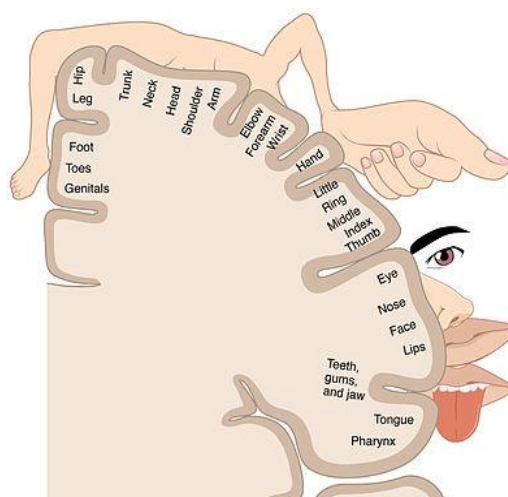


Fig. 5.3: Homuncle de Penfield

Font: http://en.wikipedia.org/wiki/Cortical_homunculus

- *Psicològiques*

A vegades les persones amputades són susceptibles a rebutjar la idea de la pèrdua d'un membre.

A més a més hi ha estudis que conclouen que hi ha factors psicològics que no contribueixen específicament a la etiologia de la SMFD però sí que poden afectar al curs i a la intensitat del dolor. Hi ha teories que expliquen que és probable que la reorganització no només passa en les àrees sensorials del dolor sinó també a les àrees afectives d'aquest^{12,14}

- *Desaparició de la inhibició*

Una altra teoria afirma que durant el desenvolupament extrauterí del cervell s'inactiven connexions sobrants i es reforcen les sinapsis utilitzades. Aquesta teoria es basa en la idea que existeix una gran quantitat de connexions inactives que es troben normalment inhibides per l'àrea activa, però un cop amputada l'extremitat, la inhibició desapareix i això comporta que els impulsos associats amb el membre amputat segueixin funcionant¹⁵.

5.1.5. Epidemiologia

La SMFD és molt freqüent i pot afectar gairebé a la totalitat dels pacients sotmesos a una amputació accidental o quirúrgica de l'extremitat inferior. Els pacients amb arteriopatia perifèrica que són amputats poden presentar una menor incidència de SMFD ja que poden presentar un cert grau de neuropatia.

Segons la bibliografia la SMFD presenta una prevalença molt variada del 0,5 al 100%. A més a més la prevalença varia en el temps que passa després de l'amputació³. La incidència però, varia entre el 2% i el 80% independentment de l'etiologia, la tècnica quirúrgica o les circumstàncies de l'amputació. Aquesta

gran diferència es deu a que no hi ha una definició clara i unificada del SMFD. També es degut a que hi ha una gran variabilitat de la mida de les mostres, diferents mètodes d'estudi i diferències entre les poblacions objecte de estudi¹.

Aquests resultats tant dispersos són deguts a les variacions en la metodologia dels estudis, la falta d'unificació en la definició de la SMFD i la possible confusió amb la sensació del membre fantasma^{3,16,17,18}.

No hi ha estudis que concloguin una major incidència en el sexe femení o masculí però sí que s'ha comprovat que en nens i joves és menys freqüent.

6. DESCRIPCIÓ DELS TRACTAMENTS

Si considerem la multitud d'estructures que intervenen en la SMFD veiem que hi ha una dificultat enorme en establir un bon tractament. A dia d'avui no hi ha un consens clar sobre l'eficàcia del tractament de la SMFD. Hi ha estudis que parlen que menys del 10% de pacients que reben tractament per la SMFD obtenen una disminució del dolor per un llarg període de temps^{19,20}. Aquests estudis generalment són fets amb un seguiment curt i amb petits grups de pacients. Tanta varietat de tractaments és deguda a les múltiples dianes terapèutiques que hi ha per la SMFD. Actualment el tractament d'un pacient amb membre fantasma involucra la participació d'un equip multidisciplinari encarregat de tractar el dolor i facilitar la mobilitat del pacient entre d'altres²¹.

El tractament pot ser farmacològic o no farmacològic. Però hi ha molts experts que recolzen la idea de combinar ambdós tractaments i sobretot individualitzar el tractament i fer-lo a mida per cada pacient²².

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC	Opiacis
	Antagonistes del receptor NMDA
	Anticonvulsionants
	Antidepressius
	Anestèsics
TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC	Imaginaria motora graduada (IMG)
	Teràpia del mirall
	Estimulació nerviosa elèctrica transcutània (TENS)
	Estimulació magnètica transcraneal (EMT)
	Teràpia electroconvulsiva (TEC)
	Acupuntura
	Neurocirurgia

Fig. 6.1: Tractament de la SMFD

6.1. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

En el tractament farmacològic de la SMFD trobem molts fàrmacs diferents. Això és degut a les múltiples dianes terapèutiques que existeixen. Hem de fer una bona valoració i una molt bona anamnesi del pacient per saber què li convé més a cadascun d’ells. Moltes vegades, com ja he esmentat abans, el més adient és un tractament multidisciplinari. *A. Martínez Salio et al^o* van descriure un algoritme terapèutic per la SMFD que pot servir d’orientació terapèutica.

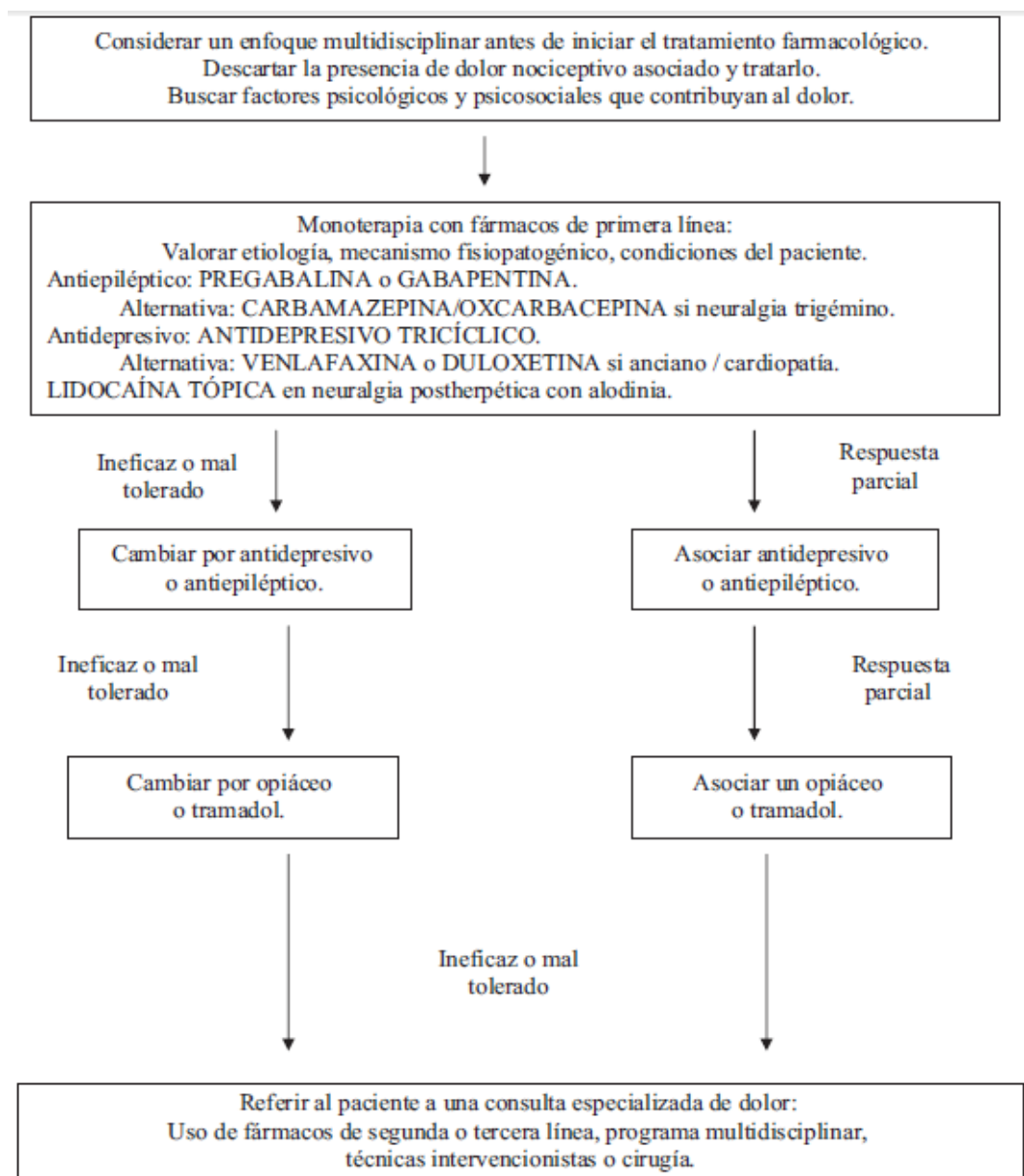


Fig 6.2: Algoritme terapèutic de la SMFD.

Font: article²²

6.1.1. Opiacis

Aquest grup de medicaments s'han considerat idonis pel tractament de la SMFD. Principalment actuen a través de 4 mecanismes: inhibició dels canals de Ca⁺⁺, inhibició de l'adenilciclasa, hiperpolarització per entrada de k⁺ a les neurones i redueix l'alliberació presinàptica de GABA.

Els opiacis s'uneixen als receptors d'opiacis perifèrics i centrals i d'aquesta manera produeixen analgèsia sense provocar pèrdua del tacte, de propiocepció o de l'estat de consciència.

En els opiacis menors trobem la codeïna i la dehidrocodeïna que s'utilitzen poc pel seu escàs efecte analgèsic i restrenyiment com a efecte secundari. L'opiaci menor que més s'utilitza és el Tramadol amb dosis d'inici de 50mg cada 8-12h.

En els opiacis majors la morfina d'alliberació normal està indicada en una dosi de 10mg cada 8-12h. La metadona també pot ser útil en alguns casos de SMFD com a analgèsic de manteniment¹.

Administrant morfina oral els pacients tenen una disminució d'aproximadament el 50% del dolor durant la fase de tractament mentre que administrant morfina intravenosa la disminució del dolor és només del 33%. Per tant es pot afirmar que la morfina oral té més efecte analgèsic que la morfina intravenosa en el cas de la SMFD².

6.1.2. Antagonistes del receptor de N-Metil-D-aspartat

Els receptors de NMDA estan associats amb els processos d'aprenentatge i memòria, el desenvolupament i la plasticitat neuronal, així com amb els estats de dolor agut i crònic. Intervenien en l'inici i el manteniment de la sensibilització central associada a dany o inflamació dels teixits perifèrics. El glutamat és el principal aminoàcid excitador del sistema nerviós

central, pot participar en els processos de transmissió nociceptiva a nivell espinal, sent el principal responsable de la transmissió sinàptica ràpida. L'activació dels receptors NMDA juga un paper important en la neurotransmissió excitadora i la plasticitat espinal del sistema nerviós central.

Aquests antagonistes obren un nou horitzó en el tractament de la SMFD. Són fàrmacs que habitualment requereixen la associació d'altres analgèsics, normalment actuen com a coadjuvants. Tenen un mecanisme d'acció molt complicat, que no es limita a antagonitzar els receptors NMDA, i per això hi ha tanta variabilitat en una mateixa indicació²³.

a) Memantina

La memantina és un antagonista no competitiu dels receptors NMDA. Disminueix la facilitació intracortical i augmenta la inhibició intracortical. Experimentalment ha demostrat característiques antinociceptives²³.

S'administra una dosi màxima de 30mg/dia de memantina. Aquest tractament suposa la disminució d'un 47% del dolor de la SMFD².

b) Calcitonina

Redueix el dolor gràcies al seu mecanisme d'acció com a analgèsic central més que a la seva acció antiosteoclàstica⁶. Tot i que els estudis aleatoritzats amb grup control de placebo no mostren una diferència clara entre els dos grups². Això es podria explicar perquè la calcitonina podria ser que no tingués un efecte sobre la sensibilització central en la SMFD²⁴.

c) *Ketamina*

La ketamina és un agent anestèsic utilitzat amb aquesta finalitat durant més de 30 anys. Aquesta té una afinitat amb el lloc de la feniclidina en el canal iònic associat amb el receptor NMDA, significativament major que altres antagonistes no competitiu dels receptors NMDA.

Els seus mecanismes d'acció estan mediat per la interacció amb receptors opiacis, la interacció amb canals de calci voltatge- dependents, un efecte de tipus anestèsic local i el seu efecte antagonista sobre els receptors NMDA. També inhibeix la recaptació de serotonina i dopamina i els canals de sodi i potassi. La dosi subanestèsica de ketamina disminueix el dolor de la SMFD^{20,25,26}.

6.1.3 Anticonvulsions

Aquest grup farmacològic presenta una major tolerabilitat i menys interaccions que altres medicaments utilitzats per tractar la SMFD²⁷.

a) *Gabapentina*

S'està utilitzant com a tractament del dolor neuropàtic amb bons resultats tot i que falten estudis que confirmen la seva eficàcia.

El seu mecanisme d'acció és unir-se a una subunitat dels canals de calci dependents del voltatge de les neurones de l'asta posterior.

Com a màxim es pot administrar 3,6g/dia de gabapentina.

A més a més té altres efectes en sistemes neuroquímics del sistema nerviós central: estimula la síntesi de GABA activant l'enzim GAD i modula la síntesi del glutamat actuant sobre l'enzim que el sintetitza, la transaminasa dels àcids de cadena ramificada, a més de reduir-ne la seva alliberació²⁸.

L'administració de gabapentina preoperatoria no disminueix la incidència de dolor de la SMFD durant la primera setmana postamputació però sí als 3 mesos d'evolució. Aquest tractament té un efecte analgèsic en la SMFD i que és més elevat i d'inici més precoç que l'analgèsia convencional aïllada. Als 3 mesos de l'amputació el tractament amb gabapentina ha aconseguit un control del dolor de la SMFD en el 96% dels pacients. La gabapentina a dosis entre 900 i 3600mg/dia redueix significativament el dolor de la SMFD comparada amb placebo²⁸.

b) Pregabalina

Hi ha molt pocs estudis que avalin una eficàcia significativa en el tractament de la SMFD tot i que la pregabalina és molt utilitzada en dolor neuropàtic. Produeix una disminució de l'entrada de calci a les fibres presinàptiques i això provoca una disminució de l'alliberació d'altres neurotransmissors com el glutamat o la noradrenalina entre d'altres. La unió als receptors és major que en la gabapentina, per tant això podria explicar la seva major eficàcia en alguns casos²⁷. La pregabalina ha demostrat eficàcia antihiperalgèsica i un perfil antialodínic superior a la morfina i a la amitriptilina. S'absorbeix ràpidament per via oral i té una biodisponibilitat de 90%. A més a més presenta molt poca variabilitat interindividual i una llarga vida mitja que permet la seva administració en dues dosis diàries. S'elimina inalterada per l'orina gairebé en la seva totalitat, per tant representa una baixa interacció amb altres medicaments. Una dosis de 150mg/ dia o superior ha demostrat tenir una eficàcia major al grup control amb placebo²⁷.

c) Carbamazepina

La carbamazepina va ser el primer fàrmac antiepilèptic utilitzat en la SMFD. S'ha utilitzat molt en el tractament del dolor neuropàtic des del 1960 però no hi ha cap estudi que tingui resultats positius sobre la seva eficàcia en el SMFD²³.

No hi ha cap evidència sòlida que afirmi una eficàcia significativa de l'ús d'altres anticonvulsionants com el topiramal, la lamotrigina o la oxacarbamacepina tot i que en alguns casos puntuals han demostrat una disminució del dolor²⁷.

6.1.4 Antidepressius

Són utilitzats per tractar la depressió però poden ser útils per la SMFD en dosis més baixes. Els antidepressius tricíclics són els més utilitzats. Hi ha una disminució del dolor ja que bloquegen els canals de calci i sodi, la inhibició de la recaptació de monoamines (noradrenalina i serotonina) i el bloqueig del receptor NMDA. També s'ha observat que hi ha una potenciació dels efectes dels opiacis. A més a més hi ha una acció estabilitzadora de dessensibilització dels neurotransmissors¹¹.

a) Amitriptilina

És un dels antidepressius que ha demostrat més efectes secundaris. Consisteix en administrar una dosi de 125mg/dia. El seu mecanisme d'acció no es basa tant en l'acció antidepressiva com en la seva acció analgèsica coadjuvant i sedant^{12,23}.

Existeixen altres antidepressius com la duloxetina, la venlafaxina, la clorimipramina i la nortripilina però no hi ha estudis aleatoritzats on hi hagi uns resultats clars.

6.1.5 Anestèsics

Els bloquejos nerviosos perifèrics poden ser una alternativa a la analgèsia intravenosa i epidural en el tractament del membre fantasma dolorós. Podem trobar diferents tipus d'anestèsics

a) Bloqueig del nervi ciàtic continuo amb catèter estimulador guiat mitjançant ecografia

El bloqueig del nervi ciàtic s'utilitza per anestèsia i analgèsia en cirurgia del membre inferior. Existeixen diferents tècniques per localitzar aquest nervi, com per exemple referències òssies, tècniques de neuroestimulació o ecografia.

El bloqueig ciàtic guiat per ecografia pot reduir els riscos de complicacions i incrementar la taxa d'èxit gairebé al 100%.

És una tècnica de bloqueig continuo del nervi ciàtic a nivell subgluti amb un catèter estimulador guiat amb ecografia. La punta daurada del catèter i el fil conductor que conté al seu interior han pogut facilitar la visualització ecogràfica del catèter en relació amb catèters no estimuladors, encara que actualment no s'ha demostrat una millor visualització ecogràfica dels catèters estimuladors en relació amb els no estimuladors. L'ecografia permet veure la difusió de l'anestèsic local administrat a través del catèter.

El pacient es col·loca en decúbit lateral cap al lateral no afectat i el maluc de l'extremitat afectada flexionat lleugerament. Es procedeix a prepara la zona en condicions idònies d'esterilitat. Seguidament es precedeix a l'exploració del nervi ciàtic a nivell subgluti amb una sonda d'ecografia lineal. Es col·loca la sonda a nivell subgluti i s'explora el ciàtic de proximal a distal. Hem de localitzar un nòdul arrodonit hiperecoic d'aproximadament 1cm - 1'5cm de diàmetre. Seguidament, mantenint la sonda en aquesta

posició, es realitza una infiltració de 2mL de lidocaïna al 2% al punt mig de l'eix transversal de la sonda. En aquest punt s'introdueix una agulla de neuroestimulació de calibre 19'5G x 100mm i veiem com avança cap al nervi ciàtic. Quan observem el contacte de l'agulla amb el nervi ciàtic parem i connectem un neuroestimulador HNS 11 i comprovem la contracció de la musculatura posterior de la cuixa i mirem quan desapareix. A continuació administrem una dosi inicial de 20mL de ropivacaïna al 0'75% a través de l'agulla durant 2 minuts. En tot moment hem de comprovar la difusió de l'anestèsic local al voltant del nervi. Al finalitzar aquesta administració el dolor disminueix considerablement. Seguidament, sense visualització ecogràfica directa, s'introdueix un catèter estimulador de calibre 20G x 50cm connectat al mateix neuroestimulador i s'ha d'observar la mateixa resposta motora durant la introducció del catèter a una intensitat de 1mA. El catèter s'introdueix a uns 5cm distal respecte a la punta de l'agulla i es fixa en aquesta posició. A continuació s'administra una segona dosi de 10mL de ropivacaïna al 0'75% a través del catèter durant 1 minut, sempre visualitzant la difusió de l'anestèsic local. Al finalitzar la injecció el nivell de dolor torna a baixar. En aquest moment ja es pot connectar al catèter una bomba PCA de ropivacaïna al 0'2% a un ritme de perfusió basal de 5mL/h, amb possibilitat de 10mL cada 30 minuts. A més a més es pot combinar amb pauta d'analgèsia; Metamizol 2g intravenós cada 6 hores, amb tramadol i clorur mòrfic com a analgèsics de rescat. A les 72 hores es pot retirar el catèter⁸. Els pacients presenten un grau de satisfacció elevat amb aquest tractament²⁹.

b) Bupivacaïna

Consisteix en administrar 2,8mg de bupivacaïna amb una injecció miofacial contralateral a l'àrea del dolor. També es poden administrar 0,8mg/h de bupivacaïna epidural durant la cirurgia i els 3 dies posteriors a l'amputació. Però no hi ha cap evidència que l'administració durant la cirurgia millori la SMFD posterior².

c) Lidocaïna

S'administra amb una infusió de 4mg/Kg però no hi ha estudis que conculguin una disminució del dolor de la SMFD ja que la lidocaïna té un efecte perifèric important però menys efecte a nivell central²².

d) Ropivacaïna

Una infusió prolongada perineural de ropivacaïna postoperatòria té una eficàcia significativa en la disminució de dolor de la SMFD segurament per la prevenció de la transmissió d'entrades (inputs) nociceptives. D'aquesta manera s'evita l'augment de sensibilització central i els canvis permanents estructurals de la regió sinàptica de la medulla espinal².

6.2 TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC

Hi ha tractaments no farmacològics amb una eficàcia parcial com la fisioteràpia, la caixa dels miralls, les unitats de TENS, l'acupuntura o la magnetoteràpia entre d'altres. Tot seguit veurem més detalladament els diferents tractaments i com actuen.

6.2.1 Imaginaria motora graduada (IMG)

És un tractament relativament nou per la neurociència. Consisteix en un sistema de realitat augmentada amb l'objectiu de reeducar la funció cortical per disminuir el dolor de la SMFD. Aquest tractament és un programa integral dissenyat per activar de forma seqüencial les xarxes corticals motores i millorar la organització cortical^{30,31}.

Consisteix en tres fases: Restauració de la lateralitat, imaginaria motora i teràpia del mirall.

Etapas	Se empieza con...	Progreso...	Que pasaría si...
Etapa 1: restauración de la lateralidad	El uso de tarjetas de lateralidad o videos con imágenes de lateralidad. Pida al paciente que identifique rápidamente si la imagen es de la mano derecha o izquierda. Anote el número de respuestas correctas y el tiempo	Aumento de la velocidad, precisión, el número y dificultad de las imágenes hasta que se sienta como si el paciente ha restablecido la lateralidad	¿El paciente experimenta dolor cuando mira una imagen? Buscar las imágenes que no provocan dolor y utilizarlas
Etapa 2: imaginaria motora	Que el paciente visualice la mano afectada o del lado afectado en varias posiciones	Que el paciente realmente visualice mover la mano en diversas posiciones. Acciones concretas o abstractas	¿El paciente experimenta dolor? Volver a la etapa de lateralidad. Encontrar imágenes que no provoquen dolor
Etapa 3: terapia espejo	Que el paciente vea la imagen en movimiento de la extremidad no afectada, reflejada en el espejo	Que el paciente mueva la extremidad afectada, y visualice la imagen reflejada de la extremidad no afectada en la caja espejo, realizando esto en diferentes situaciones, con música, olores distintos, horarios distintos, etc.	¿El paciente experimenta dolor? El paciente vuelva a observar los movimientos sin necesidad de realizar los movimientos. Encontrar un patrón de movimiento que no provoque dolor. Volver a los movimientos de imaginaria motora

Fig. 6.3: Seqüència del tractament i execució d'IMG.

Font: article³⁰

El tractament amb IMG redueix el dolor i la discapacitat en aquests pacients però el mecanisme o els mecanismes dels efectes no estan clars. Actualment hi ha pocs estudis amb una aproximació científica i objectiva de la utilització d'aquest tractament.

Aquesta tècnica terapèutica promet ja que la IMG redueix el síndrome del membre fantasma dolorós però es necessita més investigació per saber si existeix una funció real de cada una de les fases de la IMG en el tractament del dolor del membre fantasma^{31,32}.

6.2.2 Teràpia del mirall

Hi ha una certa confusió entre aquesta teràpia i la IMG però hem de tenir present que en la IMG la teràpia del mirall és només una etapa del tractament global.

Un dels tractaments més utilitzats per tractar els pacients amb la SMFD és la teràpia del mirall que la va proposar Ramachandran al 1996 per primera vegada³² Consisteix en imaginar el moviment de l'extremitat amputada i al mateix temps observar a través d'un mirall el moviment normal de l'altra extremitat. Aquesta teràpia augmenta la reorganització i la integració de la incoordinació entre la retroalimentació visual i propioceptiva.

Aquesta teràpia es basa en la teoria de la neurona en mirall que s'activa quan el pacient observa i realitza la mateixa acció en l'extremitat contrària.



Fig. 6.4: Pacient realitzant teràpia del mirall.

Font: <http://endthepainproject.org/>

El tractament consisteix en fer l'exercici de mirar-se l'extremitat contralateral reflectida al mirall i fer moviments durant 15 minuts cada dia durant el temps que necessiti el pacient tot i que normalment són un mínim de 4 setmanes perquè el pacient comenci a notar millora.

Els mecanismes d'acció concrets encara estan en investigació però és un tractament que dona bons resultats.

La teràpia del mirall fa molts anys que s'utilitza per tractar el dolor de la SMFD. A dia d'avui amb els avenços tecnològics que hi ha presenta certes limitacions³².

6.2.3 Estimulació nerviosa elèctrica transcutània (TENS)

La tècnica consisteix en un generador portàtil de corrents elèctriques que travessen la pell sense causar-li cap dany i activen fibres nervioses.



Fig. 6.5: Aparell generador portàtil de corrents elèctriques.

Font: <http://painrelieftens.com/es/blog-es>

La seva acció depèn del tipus de fibres estimulades, ja que si estimula fibres de gran calibre produeix analgèsia segmentària, és a dir analgèsia convencional, i si estimula fibres de calibre petit produeix analgèsia extra segmentària. És a dir que envia una petita senyal elèctrica pel transcurs del nervi. Aquest tractament té potencial per reduir la SMFD durant el repòs i durant el moviment.

Tot i això no hi ha cap estudi aleatoritzat que comprovi l'efectivitat d'aquest tractament per la SMFD².

6.2.4 Estimulació magnètica transcraneal (EMT)

És un tractament experimental que consisteix en un fort impuls magnètic a través del cuir cabellut fins al cervell. Proporciona una millora temporal del dolor de la SMFD.

La majoria dels estudis fins a dia d'avui han estimulat la zona de l'hemisferi ipsolateral al dolor^{8,9,33}.



Fig. 6.6: Aparell d'estimulació magnètica

Font: <http://www.estimulacionmagnetica.es/que-es>

6.2.5 Teràpia electroconvulsiva (TEC)

Aquesta teràpia utilitza una corrent elèctrica per provocar una convulsió al cervell d'aproximadament 40 segons. Es col·loquen dos elèctrodes a sobre el cuir cabellut que monitoritzen l'activitat cerebral i dos elèctrodes s'utilitzen per distribuir la corrent elèctrica. Es fan unes 5 sessions de teràpia electroconvulsiva tot i que es pot arribar fins a 12 sessions. D'aquesta manera el cervell es pot reorganitzar i per tant disminuir la SMFD. Tot i això seu mecanisme d'acció encara no està determinat i no hi ha estudis aleatoritzats³⁴. Tot i així hi ha casos concrets on s'ha pogut observar una disminució del dolor durant 3 anys i mig de seguiment².

Aquest tractament sempre s'aplica sota anestèsia general i amb un relaxant muscular.

6.2.6 Acupuntura

L'acupuntura es practica a l'extremitat contralateral amb l'objectiu d'estimular entrades (inputs) aferents normals al sistema nerviós i produir analgèsia. No hi ha estudis amb un disseny metodològic que permeti treure conclusions³⁵.

6.2.7 Neurocirurgia

La neurocirurgia és una alternativa quan han fracassat tots els tractaments esmentats anteriorment. Generalment consisteix en l'extirpació de neuromes palpables o en l'estimulació espinal o cortical¹⁸.

7. RESULTATS

Els estudis trobats a la cerca bibliogràfica parlen de molts tractaments diferents i és molt complicat fer una comparació d'opinions de diferents autors perquè cada expert té la seva pròpia teràpia. La majoria d'ells però coincideixen en fer tractament farmacològic i no farmacològic conjuntament, de manera coadjuvant. Els resultats de la cerca han estat:

FISIOPATOLOGIA:

- *M. Alejandra et al., L. Nikolajsen et al., A. Wolf et al. i C.M. Koijman* afirmen que la causa de la SMFD es pot explicar amb 3 teories: perifèriques, centrals i psicològiques.
- En canvi *F.J. Curià i S.R. Weeks et al.* conclouen que són problemes a nivell central els que estan implicats a la SMFD.

TRACTAMENTS:

Farmacològics:

- *B. Subedi et al. i H. Samantha et al.* afirmen que hi ha una disminució del dolor de menys del 10%, per un període llarg de temps, en pacients que reben tractament, ja sigui farmacològic o no farmacològic tot i que els estudis són fets en un període curt de temps i amb mostres molt petites.
- *L. Nikolajsen et al.* conclouen que el tractament ha de combinar tractament farmacològic i tractament no farmacològic i la pauta ha de ser individualitzada per a cada pacient.

Opiacis:

- *M. Alejandra et al.* manifesten que els opiacis són una diana terapèutica molt important i que la morfina oral és la que té més efecte analgèsic amb una disminució del 50% del dolor.

Antagonistes del receptor NMDA:

- *F. Neira et al.* afirmen que el millor tractament per la SMFD és farmacològic, concretament administrar antagonistes del receptor de NMDA, com és la memantina.
- Seguint amb els antagonistes del receptor NMDA *H. Jeager* fa un estudi a doble cec que afirma que la calcitonina podria ser que no tingués un efecte sobre la sensibilització central en la SMFD. *C.M. Kojiman et al.* en canvi, conclouen que la calcitonina redueix el dolor de la SMFD gràcies al seu mecanisme d'acció com a analgèsic central.
- Finalment *H. Samantha et al.*, *M^a.O. Arroyo Riaño et al.* i *M. Mayo et al.* conclouen que la ketamina a dosis subanestèsiques disminueix considerablement el dolor del SMFD.

Anticonvulsionants:

- *J.R. González Escada et al.* arriben a la conclusió que aquest grup de medicaments, els anticonvulsionants, són els medicaments que presenten una major tolerabilitat i menys interaccions que altres medicaments utilitzats per tractar la

SMFD. A més a més parlen de major eficàcia per disminuir el dolor de la SMFD administrant pregabalina que no pas donant gabapentina ja que la pregabalina té una major unió als receptors.

- *K. Abbas* afirma que administrant gabapentina amb una dosi entre 900 i 3600mg/dia durant 3 mesos, un cop realitzada l'amputació, s'observa un control del dolor en el 96% dels pacients.

Antidepressius:

- *F.J. Curià* defensa que els antidepressius tricíclics són un bon tractament per la SMFD en dosis baixes ja que bloquegen els canals de calci i sodi, la inhibició de la recaptació de noradrenalina i serotonina i el bloqueig del receptor NMDA. A més a més s'ha comprovat que hi ha una potenciació dels efectes dels opiacis.
- *H. Flor et al.* i *F. Neira et al.* afirmen que l'amitriptilina és un dels antidepressius amb més efectes secundaris i que el seu mecanisme d'acció no es basa tant en l'acció antidepressiva sinó en la seva acció analgèsica coadjuvant i sedant.

Anestèsics:

- *A. Martínez et al.* i *S. Gurtu et al.* conclouen que el bloqueig del nervi ciàtic continu amb catèter estimulador guiat mitjançant ecografia presenta un grau de satisfacció molt elevat en els pacients.

- *M. Alejandra et al.* afirma que la bupivacaïna no té un major efecte administrant-la durant la cirurgia i que la ropivacaïna postoperatòria té una eficàcia significativa ja que evita l'augment de sensibilització central.

No farmacològics:

- *F. Carrino et al.* conclouen que la Imaginaria Motora Graduada (IMG) és una tècnica que promet ja que redueix el SMFD però es necessita més investigació per saber si existeix una funció real de cada una de les fases en el tractament del SMFD.
- *S.Y. Kim et al.* arriben a la conclusió que la teràpia del mirall fa molts anys que s'utilitza però que a dia d'avui amb els avenços tecnològics que hi ha presenta certes limitacions.
- *M. Alejandra et al.* afirmen que de la tècnica d'estimulació nerviosa elèctrica transcutània (TENS) no hi ha cap estudi aleatoritzat que comprovi la seva efectivitat.
- *S. Gurtu et al., A. Martínez et al. i R. Töpper et al.* defensen que la teràpia d'estimulació magnètica transcraneal (EMT) és un tractament experimental i que la majoria d'estudis fins a dia d'avui han estimulat la zona de l'hemisferi ipsolateral al dolor.

- *S. Canavero et al.* conclouen que el mecanisme d'acció de la teràpia electroconvulsiva encara no està determinat i no hi ha estudis aleatoritzats tot i que s'han pogut observar alguns casos de disminució del dolor durant 3 anys i mig de seguiment.
- *E. Collazo et al.* afirmen que l'acupuntura és una bona alternativa de tractament no farmacològic per la SMFD però no hi ha estudis amb un bon disseny metodològic que permeti treure conclusions.
- *P. Fenollosa* arriba a la conclusió que la neurocirurgia és una alternativa quan tots els altres tractaments esmentats no han funcionat.

8. DISCUSSIÓ

Hi ha una gran quantitat de dianes moleculars possibles que poden ser útils en el tractament de la SMFD. Tot i els avenços farmacològics, el coneixement dels mecanismes moleculars d'aquesta síndrome encara no està establerta una diana que està en el centre dels mecanismes fisiopatològics, ja siguin bloquejadors o activadors. Això es deu principalment al fet que no hi ha una descripció única i clara del mecanisme fisiopatològic de la SMFD, els articles tenen teories diferents entre elles ja que hi ha una complexitat bioquímica molt important. A més a més hi ha una manca important d'estudis aleatoritzats amb un bon disseny metodològic i amb una mostra prou important que garantitzi uns bons i definitius resultats.

9. CONCLUSIONS

- A dia d'avui no hi ha estudis que revelin l'evidència dels tractaments tant farmacològics com no farmacològics de la SMFD.
- Els estudis revisats no tenen un bon disseny en quant a metodologia, doncs no permeten arribar a conclusions clares sobre l'eficàcia de cada tractament.
- Hem trobat una gran diversitat de tractaments tant farmacològics com no farmacològics per aquesta patologia, però no n'hi ha cap que hagi demostrat una bona eficàcia.
- Al llarg del darrer segle s'han aplicat nombrosos i varis tractaments però cap s'ha demostrat contundentment eficaç. Possiblement la dificultat prové de la gran complexitat d'interrelació entre els diferents tipus de molècules procedents de les neurones danyades, la neuràlgia i les cèl·lules del sistema immunitari que donen lloc a la SMFD.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Mònica Jordà Llona. Efectos de la administración precoz de gabapentina en el dolor de miembro fantasma post amputación. Universitat de Valencia, servei de publicacions. 2004 ISBN: 84-370-6127-X.
2. Mayra Alejandra Malavera Angarita, Sandra Carrillo Villa, Omar Fernando Gomezese Ribero, Ronald G. García, Federico Arturo Silva Sieger. Fisiopatología y tratamiento del dolor del miembro fantasma. RevColombAnestesiol. 2014;42(1):40-46
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sherman RA, Sherman CJ. A comparison of phantom sensations among amputees whose amputations were of civilian and military origins. Pain 1985;21:91-7.

8. Gurtu S. Smithz P.A. Electrophysiological characteristics of hamster dorsal root ganglion cells and their response to axotomy. *J Neurophysiol.* 1988;59: 408-23.
9. A. Martínez Salio, A. Gómez de la Cámara, M.V. Ribera Canudas, J. Montero Homs, E. Blanco Tarrío, A. Collado Cruz, A. Ferrero Méndez, J. Molet Teixidó, Á. Oteo Álvaro, R. Gálvez Mateos, E. Zamorano Bayarri, A. Peña Arrebola, J. Pardo Fernández. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc).* 2009;133(16):629-636
10. Melzack R. Phantom limbs and the concept of neuromatrix. *Trens Neurosci* 1990;13:88-92
11. F.J. Curià Casanoves. Evidencias en el tratamiento del dolor neuropático. *FMC.* 2008;15(9):592-604
12. H. Flor. Phantom limb pain: Characteristics, causes and treatment. *Lancet Neurol.* 2002;1;182-189
13. S.R. Weeks, V.C Anderson Barnes, J.wTsao. Phantom limb: theories and therapies. *Neurologist.* 2010;16:277-286
14. A. Wolff, E. Vanduyhoven M. Van Kleef, F. Huygen, J.E. Pope, N. Mekhail. Phantom pain. *Pain Pract.* 2011;11:403-413
15. Bittar RG, VS, Otero S, Carter H, Aziz TZ. Deep brain stimulation for phantom limb pain. *J Clin Neurosci* 2005;12:399-404
16. Davis R.W. Phantom sensation, phantom pain and stump pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:79-91.

17. 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.
18. 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.
19. B. Subedi, G.T Grossberg. Phantomlimb: Mechanisms and treatment approaches. Pain Res Treat. 2011;2011:864605
20. H. Shanthanna, M. Huilgol, V.K Mnivackam. Early and effective use of ketamine for treatment of phantom limb pain. Indian J Anesth. 2010;54:157-159
21. M. Guadalupe Treviño Alanís, S. Salazar Marioni, C.E. Escamilla Ocañas, S. Daniel, H.R. Martínez Menchaca, G. Rivera Silva. Síndrome del miembro fantasma, dolor real. Revista Médica MD 2012;4(1):32-36
22. L. Nikolajsen, K. Frisgaard Christensen, Simon Haroutiunian. Phantom limb pain: treatment strategies. Pain Manage. 2013;3(6):421-424
23. F. Neira, J.L. Ortega. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. Rev. Soc. Esp. Dolor 2004;11:210-222.

- 24.H. Jaeger, C. Maier. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. Department of anaesthesiology, Christian-Albrechts University, Kiel Germany. 1992;48(1):21-27
- 25.M^a. O. Arroyo Riaño, J. A. Moreno Palacios, J. J. Espinosa. Dolor neuropático en la infancia. *Rehabilitación* (Madr). 2006; Supl 1:39-47
- 26.M. Mayo Moldes, A. CarregalRañó, T. Fernández Rodríguez. Ketamina en el dolor del miembro fantasma. *RevSocEsp Dolor*. 2009;16(8):437-440
- 27.J.R. González Escada. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12:169-180
- 28.Kim Abbass. Efficacy of gabapentin for treatment of adults with phantom limb pain. *The annals of pharmacotherapy* 2012;46:1707-1711
- 29.A. Martínez Navas, R. Ortiz de la Tabla González, M. Echevarría Moreno. Bloqueo ciático continuo con catéter estimulador guiado mediante ecografía para el tratamiento del miembro fantasma doloroso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(1):42-45
- 30.M. A. Morales-Osorio, J. M. Mejía-Mejía. Tratamiento con imaginería motora graduada en el síndrome de miembro fantasma con dolor: una revisión sistemática. *Rehabilitación* (Madr). 2012; 46 (4):310-316

31. Francesco Carrino, Didier Rizzotti, Claudia Gheorghe, Patrick Kabasu Bakajika, Frédérique Francescotti- Paquier, Elena Mugellini. Augmented Realty treatment for phantom limb pain. VAMR 2014;(2):248-257
32. S.Y. Kim, Y.Y. Kim. Mirror therapy for phantom limb pain. Korean J Pain. 2012;25:272-274
33. Töpper R, Foltys H, Meister IG, Sparing R, Boroojerdi B. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain- like syndrome. Clin Neurophysiol. 2003;114:1522-1530
34. S. Canavero, V. Bonicalzi. Electroconvulsive therapy and pain. Pain. 2001;89:301-302
35. E. Collazo, E. Muñoz. Predicción de la variabilidad de la respuesta a la acupuntura en el tratamiento del dolor crónico. Revista internacional de acupuntura. 2012;45-51
36. Woodhouse A. Phantom limb sensation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2005;32:132-134
37. M.G. TreviñoAlanís, S. Salazar Marioni, C.E. EscamillaOcañas, S Daniel, H.R. Martínez Menchaca, G. Rivera Silva
38. Flor H, Nikolajsen L, StaehelinJensen T. Phantomlimb: a case of maladaptive CNS plasticity? Nat RevNeurosci. 2006;7:873-81

39. Pedro Emilio Bermejo Velasco, Rocío Velasco Calvo. Nuevos fármacos antiepilépticos y dolor neuropático. De la medicina molecular a la clínica. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(14):542-550
40. Adriana Margarita Cadavid Puentes, Eliana Maria Castañeda Marin. Miembro fantasma doloroso muy temprano luego de amputación de la extremidad inferior. Reporte de caso. *RevColombAnesthesiol*. 2013;41(3):236-239
41. Battista Borghi, Marco d'Addabbo, Paul F. White, Pina Gallerani, Letizia Toccaceli, William Raffaeli, Andrea Tognú, Nicola Fabbri, Mario Mercuri. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. 2010;111(5):1308-1312
42. José Olarra Nuel, Ana María Longarela López. Dolor de miembro residual y sensación de miembro fantasma 50 años después de la amputación. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:155
43. M. Jordà Llona, P. Fenollosa Vázquez, J.I. Blanes Mompó, J. Vaqué Urbaneja. Gabapentina preoperatoria en el tratamiento del dolor de miembro fantasma post amputación. *Rehabilitación (Madr)*. 2008;42 (3):113-121
44. Paloma González García, M. Pilar Manzano Hernández, M. Teresa Muñoz Tomás, Carlos Martín Hernández, Mercedes Forcano García. Síndrome del miembro fantasma: aproximación terapéutica mediante el tratamiento espejo. 2001;183:1051-1057

- 45.A.M. Lagares Alonso, N. Lagares Alonso, M. Álverz Salas, L. Garcés Pérez, L. Lérída Benitez, B. Romero Romero. Afección musculoesquelética asociada a amputados de miembro inferior. Rehabilitación (Madr) 2012;46(1):15-21
- 46.F. Lamandé, J.C. Dupré, O. Baudin, F. Cécile, V. Frison, C. Mangin. Rééducation de la personne amputée de membre inférieur. EMC 2011;26-270-A-10
- 47.Marcos Castro Bande, un legado intangible. RevSocEsp Dolor 2012;19(4):171-173
- 48.I. Gilron, J.M. Bailey, D. Tu, R.R. Holden, D.F. Weaver, R.L. Houlden. Morphine, gabapentina, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med. 2005;352:1324-1334
- 49.Phantom limb pain in patients with severe cryoglobulinemic vasculitis: Usefulness of long-term pregabalina treatment. Journal of musculoskeletal pain. 2012;20(4):306-309
- 50.Juan Estéban Arángano, Julián Cárdenas Mazo, Alenjandro Peña Palacio. Sistema para rehabilitación del síndrome del miembro fantasma utilizando interfaz cerebro-computador y realidad aumentada. RISTI 2013;11:93-106
- 51.Enllaç al vídeo de Bryan Wagner: "Treating phantom limb pain with mirror therapy"
https://www.youtube.com/watch?v=YL_6OMPpywnQ#t=68
Consultat el dia 14-05-2015

AGRAÏMENTS

En primer lloc vull donar les gràcies a la meva tutora Carme Moliné Regla per la seva tasca d'orientació i suport que he rebut en tot moment. A la meva família i amistats que han estat els puntals perquè no em desanimés en els moments més difícils. I sobretot als meus professors i companys de grau amb qui durant aquests quatre anys he pogut compartir experiències i aprendre moltíssim.

A tots, moltes gràcies de tot cor.