



ORIGINAL

Manejo del síndrome doloroso del miembro fantasma en niños amputados por cáncer: un enfoque integral



Fabián Leal^a, John Lopera^{b,*} y Carlos Rodríguez^a

^a Unidad de Dolor y Cuidado Paliativo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b Clínica de Oncología Pediátrica-Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Recibido el 2 de febrero de 2014; aceptado el 1 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Dolor;
Miembro fantasma;
Neoplasias;
Niños

Resumen El propósito de la revisión fue extraer de la bibliografía recomendaciones para el manejo del miembro fantasma doloroso en niños amputados por cáncer, resumidas en una propuesta de un manejo integral.

El síndrome doloroso del miembro fantasma se presenta en el 48-80% de los amputados, ocasiona deterioro de la calidad de vida, incremento del costo de la atención sanitaria y dificulta su rehabilitación. La fisiopatología de esta entidad incluye la interacción de mecanismos periféricos y el procesamiento anormal de la información en el sistema nervioso central.

Su manejo requiere intervenciones enfocadas a la prevención y tratamiento temprano. Las opciones farmacológicas incluyen gabapentinoides, opioides y anti-NMDA (N-metil-D-aspartato). En conclusión, no hay consenso en cuanto a su manejo. Los puntos clave incluyen el control óptimo del dolor previo a la cirugía, el manejo multidisciplinario con clínica del dolor, salud mental, trabajo social y rehabilitación como modelo de atención del paciente amputado.

Nivel de evidencia clínica: Nivel IV.

© 2016 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pain;
Phantom limb;
Neoplasms;
Children

Management of phantom limb pain syndrome in cancer amputee children: a comprehensive approach

Abstract The purpose of this review was drawn from literature recommendations for the management of phantom limb pain in children having cancer-related amputation, summarized in a comprehensive approach.

The phantom limb pain syndrome occurs in 48 to 80% of amputees, causes deterioration of the quality of life, increased health care costs and hinders their rehabilitation. The pathophysiology of this clinical entity includes the interaction of peripheral mechanisms and abnormal processing of the information in the central nervous system.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: loperamarin@yahoo.es (J. Lopera).

Its management requires intervention strategies focused on prevention and early treatment. Pharmacological options include gabapentinoids, opioids and anti NMDA. In conclusion, there is no consensus on management. Key points include optimal pain control before surgery, managing multidisciplinary pain clinic, mental health, social work and rehabilitation as standard of care in amputees.

Evidence level: IV.

© 2016 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome doloroso del miembro fantasma hace referencia a la sensación de dolor que se percibe después de una amputación en la extremidad ausente. En el Instituto Nacional de Cancerología, la causa más frecuente de amputación en los niños corresponde al tratamiento de tumores malignos óseos, los cuales alcanzan una proporción del 12,7% de todos los tipos de cáncer en esta población, seguida de tumores de tejidos blandos, como el rabdomiosarcoma, que se presenta en el 6,9% de los casos¹. En los niños, el síndrome doloroso del miembro fantasma se reporta en los estudios entre el 50 y el 80% de los casos^{2,3} y genera consecuencias negativas que incluyen el deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes afectados⁴, incremento en el costo de la atención médica y dificultades en el proceso de rehabilitación protésica^{5,6}.

En los siguientes apartados se presenta una revisión de la bibliografía, producto de la búsqueda en las bases de datos de la biblioteca Cochrane Library, Dare y PubMed/Embase, de las cuales se extrajeron recomendaciones para el manejo del síndrome doloroso del miembro fantasma en niños amputados por cáncer, resumidas en una propuesta de enfoque integral para la prevención y manejo de esta entidad, el cual será implementado en la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología.

Metodología

Se realizó una búsqueda en PubMed/Embase con los términos *MeSH* "phantom limb pain, neoplasm" en población pediátrica (menores de 18 años), con la selección de artículos de revisión, metaanálisis y guías clínicas, sin encontrar resultados, por lo cual se amplió la búsqueda con una estrategia de bola de nieve, lo cual permitió seleccionar artículos de revisión de síndrome doloroso del miembro fantasma de varias etiologías, que los autores clasificaron según criterios de relevancia, interés y utilidad clínica. Posteriormente se extrajeron conclusiones de las lecturas y se elaboraron los flujogramas que se adjuntan en los anexos.

Epidemiología

En la población pediátrica, la información de que se dispone es limitada. Un estudio realizado en Canadá en 1998 reportó dolor de miembro fantasma en niños amputados por traumatismo y accidentes en el 48,5% de los casos

en comparación con el 3,7% de casos en niños amputados por defectos congénitos⁷. En otro estudio realizado en Estados Unidos en el año 2003 en niños amputados por lesiones por quemaduras se reportó la existencia de dolor de miembro fantasma en el 38-52% de los casos^{7,8}.

Al revisar la bibliografía disponible sobre amputaciones en niños y adolescentes que padecen de cáncer encontramos tres artículos en los últimos 17 años, todos ellos con un limitado número de pacientes: dos publicados en el año 1995, el primero por Smith y Thompson que lo reportaron en el 48% de los casos y el de Krane y Heller, en el 90%. La diferencia podría explicarse por diferencias metodológicas, como el empleo de cuestionarios de autorreporte en el segundo estudio.

El último estudio disponible publicado en el presente año corresponde a la experiencia del St Jude Children's Research Hospital, que realizó un estudio retrospectivo desde el año 2000 hasta el año 2007 que incluyó a 30 pacientes, en el cual se reportó dolor del miembro fantasma en el 76% de los casos con disminución progresiva en el reporte del síntoma al año de seguimiento al cabo del cual lo reportó el 10% de los pacientes⁹.

Factores de riesgo

Se han estudiado los factores de riesgo que permitan el desarrollo de estrategias preventivas. En cuanto a la causa de la amputación, se ha observado la mayor incidencia del síndrome en pacientes con enfermedades vasculares, diabetes, amputaciones traumáticas¹⁰ y la menor incidencia en pacientes con deformidades congénitas. De igual forma, se ha propuesto la mayor incidencia en pacientes con dolor previo mal controlado, con dolor intenso en el miembro residual y la utilización de prótesis¹¹.

Se ha reportado menor riesgo en amputaciones de miembros superiores y mayor riesgo en personas que presentan sensación de miembro fantasma persistente¹². En los niños se ha propuesto la menor prevalencia de los síntomas del miembro fantasma en el caso de amputaciones por defectos focales del desarrollo de extremidades¹³.

En un estudio publicado en el año 2002¹⁴ presentaron un análisis multivariado de los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome doloroso del miembro fantasma y encontraron que los principales indicadores de dolor fueron la amputación de miembros inferiores (OR: 5,6; $p < 0,001$) y la amputación bilateral (OR: 8,2; $p < 0,001$). Otro factor

importante identificado en el análisis univariado correspondió al dolor en la extremidad residual (OR: 3,9; $p < 0,001$).

Los factores de riesgo psicosociales están implicados en la cronificación del dolor, tienen impacto sobre la funcionalidad de la persona y sobre el desarrollo de trastornos emocionales, como depresión. Los principales factores de riesgo de este tipo incluyen distorsiones cognitivas, como la ideación catastrófica y mecanismos de defensa maladaptativos¹⁵.

No hay consenso en la bibliografía sobre los instrumentos adecuados para su valoración e intervención, pero se reconoce la relevancia y necesidad del concurso de servicios de salud mental en la intervención y apoyo a estos pacientes y sus familias.

Fisiopatología

Para el desarrollo del síndrome doloroso del miembro fantasma se implica la participación de factores periféricos y centrales; los periféricos incluyen la lesión de los nervios de las extremidades, la formación de neuromas¹⁶, la actividad eléctrica anormal causada por conexiones efápticas o ectópicas, la sobreexposición de canales de sodio en las neuronas implicadas, entre otros¹⁷.

Los factores periféricos generan actividad eléctrica anormal sobre el ganglio de la raíz dorsal y sobre las neuronas del sistema nervioso central, que provoca el fenómeno de sensibilización central, que conduce a la activación de mecanismos moleculares de expresión de oncogenes y cambio en la expresión fenotípica de la neurona.

Estos cambios genéticos y moleculares conducen, a su vez, a la producción de péptidos involucrados en la neurotransmisión del dolor y a cambios en la expresión de receptores en la membrana celular donde desempeñan un papel importante en la sobreexpresión del receptor del neurotransmisor excitatorio de glutamato, el NMDA.

El efecto del aumento de la actividad excitatoria ocasionado por el incremento en la expresión de receptores de glutamato se amplifica por la disminución en la actividad del neurotransmisor inhibitorio, ácido gammabutírico (GABA), lo cual se ocasiona por la apoptosis de las interneuronas inhibitorias productoras de este neurotransmisor.

En la fisiopatología del síndrome doloroso del miembro fantasma, a nivel supratentorial, están implicadas diversas estructuras anatómicas del tálamo y la corteza somatosensorial por medio de mecanismos de plasticidad cerebral maladaptativos¹⁸.

El proceso de plasticidad cerebral consiste en la respuesta biológica normal y adaptativa que sucede en el sistema nervioso central después de una lesión, por medio de la cual se producen cambios en la arquitectura del sistema somatosensorial. Los cambios maladaptativos en este proceso de reorganización después de una amputación pueden conducir al desarrollo de este síndrome doloroso crónico y la generación de una «memoria cortical del dolor»¹⁹. Los cambios plásticos se han documentado experimentalmente en estudios de imágenes funcionales²⁰⁻²².

También se ha implicado la participación del sistema nervioso autónomo por medio de la sensibilización de las fibras simpáticas periféricas que generan circuitos neurales anormales a nivel espinal que cronifican el dolor. A favor de la participación del sistema nervioso simpático se encuentra la

observación que los bloqueos farmacológicos de los ganglios de la cadena simpática disminuyen la sensación dolorosa fantasma²³.

Otra teoría propuesta por Melzack en 1990 consiste en la *neuromatrix*²⁴, la cual consiste en la idea de la existencia de redes neurales a la altura del tálamo, la corteza somatosensorial, la formación reticular, el sistema límbico y la corteza parietal posterior, las cuales configuran el sustrato anatómico del «ser» y la «percepción del yo». El resultado de la actividad de estas zonas es una firma neural específica del individuo que le provee información acerca de su cuerpo y sus sensaciones. La *neuromatrix* está programada genéticamente, pero puede modificarse por la experiencia. La amputación, por tanto, originaría un flujo de información anormal sobre la *neuromatrix* que altera su funcionamiento y crea la sensación fantasma.

De la interacción de todos estos factores se desprenden las teorías más plausibles del desarrollo del síndrome del miembro fantasma. Ramachandran²⁵ identificó, al menos, cinco factores clave en la generación de la experiencia dolorosa, que interactúan entre sí y se refuerzan: la formación de neuromas, el mapeo cortical, el esquema corporal y sus cambios posteriores a una lesión, la formación de «memoria del dolor» en la extremidad previa a la lesión y descargas neurales, producto de la lesión de los nervios.

Manifestaciones clínicas

Casi la totalidad de las personas amputadas perciben sensaciones del miembro fantasma²⁶, las cuales han sido descritas y clasificadas por Weinstein como cinéticas, cinestésicas y exteroceptivas²⁷. Las sensaciones cinéticas se refieren a las sensaciones de movimiento en una extremidad fantasma, las cinestésicas hacen referencia a sensaciones que abarcan forma, tamaño y posición, y las exteroceptivas incluyen las sensaciones de frío, calor y parestesias, entre otras. El dolor en la extremidad fantasma se incluiría en esta última clase de sensación.

Los pacientes pueden experimentar dolor de tipo «quemante», «calambre» o parestesias. El dolor puede ser de intensidad intensa, puede ser continuo o en paroxismos, o de tipo incidental sin factor desencadenante específico. En algunos casos reportan que el dolor tiene las mismas características que presentaba antes de la realización de la amputación.

Todos los pacientes deben ser evaluados con escalas unidimensionales, como la escala análoga de dolor, visual, verbal o de rostros de acuerdo con su edad. También pueden ser utilizadas escalas conductuales en caso de niños de corta edad y escalas multidimensionales si se cuenta con personal entrenado en su uso.

Tratamiento

En el manejo del síndrome doloroso del miembro fantasma es de gran importancia el control óptimo del dolor antes de la amputación, lo cual podría prevenir la generación de «memoria» del dolor. Sin embargo, no todos los estudios avallan la relación entre el desarrollo del síndrome doloroso y la existencia de dolor previo. Se han propuesto esquemas de manejo preventivo sin que tampoco se haya podido

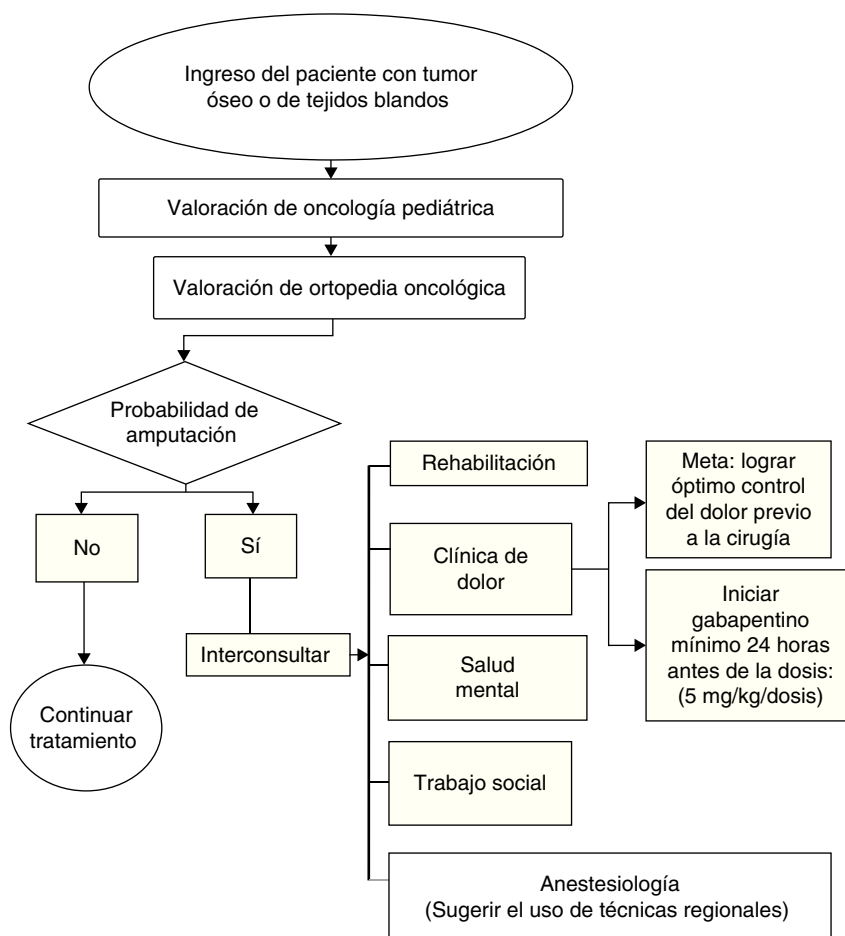


Figura 1 Flujograma del proceso de atención propuesto, desde el ingreso de un paciente a la hospitalización o a consulta externa con alta probabilidad de ser amputado.

establecer un consenso en su utilización. En el estudio del St. Jude Research Children Hospital, los autores atribuyen la disminución de la proporción de pacientes afectados por el síndrome al cabo de 1 año al uso habitual de técnicas de anestesia regional y al suministro de medicamentos, como el gabapentino antes de la cirugía.

Se han propuesto múltiples tratamientos para el síndrome del miembro fantasma sin que, a fecha de hoy, los estudios disponibles avalen una conducta en particular en todos los casos. La mayoría de la evidencia disponible se centra en reportes de caso y algunos ensayos clínicos con limitaciones metodológicas en el uso de controles. Así lo documenta una revisión sistemática realizada en Australia en el año 2002, con revisión de la bibliografía desde 1966-1999, donde se incluyeron 12 estudios clínicos, de los cuales sólo 3 fueron de asignación aleatoria.

Los tratamientos incluidos en los estudios abarcaron temas sobre manejo epidural temprano, bloqueos nerviosos, uso de calcitonina, uso de estimulación eléctrica transcutánea. Los autores concluyen que hay evidencia insuficiente para realizar una recomendación al respecto de estas técnicas y que existe una brecha entre la investigación y el manejo de los pacientes con síndrome doloroso del miembro fantasma.

En cuanto al manejo farmacológico del síndrome se han propuesto intervenciones con analgésicos comunes

antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidepresivos, anticonvulsivos, opioides, betabloqueadores, antagonistas de NMDA, neurolépticos y relajantes musculares, entre otros. En la revisión sistemática realizada por The Cochrane Collaboration²⁸, de 583 referencias, sólo 13 publicaciones cumplieron los criterios de selección de los autores. Los estudios incluyeron pacientes de todas las edades y concluyeron que la morfina, el gabapentino y la ketamina demostraron tener eficacia analgésica en el corto plazo. Sin embargo, estos hallazgos deben ser interpretados con precaución por el pequeño número de estudios y de pacientes incluidos en las muestras.

La publicación incluyó dos estudios sobre medicamentos como el gabapentino, que ha probado ser útil para el manejo del dolor neuropático crónico. Bone (2002)²⁹ y Smith (2005)³⁰ compararon el gabapentino frente a placebo en un seguimiento a 6 semanas. El primero reportó disminución significativa del dolor en brazos del gabapentino, pero no se encontraron diferencias significativas en otros desenlaces, como el patrón de sueño, uso de rescates ni funcionalidad. El segundo estudio no demuestra estadísticamente el beneficio del gabapentino. Sin embargo, si se combinan los resultados de estos dos estudios, el metaanálisis favorece el brazo experimental.

En la población pediátrica no se cuentan con estudios clínicos de asignación aleatoria que avalen el uso del

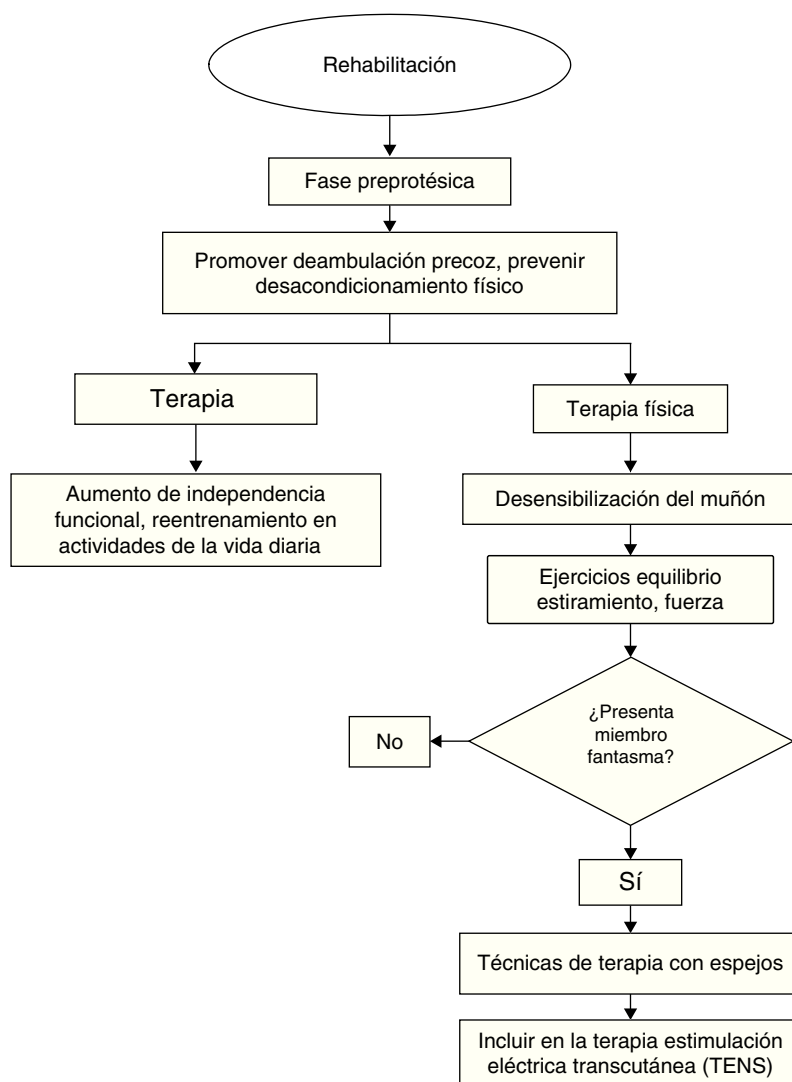


Figura 2 Flujograma con recomendaciones de rehabilitación del paciente amputado.

gabapentino. Se dispone del reporte de casos que favorecen la utilización de este medicamento³¹. En mayores de 12 años se puede administrar a dosis de 300 mg por vía oral 3 veces al día y se puede aumentar hasta 1.800 mg al día por vía oral. En menores de 12 años se puede utilizar una dosis de 5 mg/kg la noche del primer día, luego 5 mg por vía oral cada 12 horas y después aumentar según la respuesta hasta 35 mg/kg al día.

Otros medicamentos que se han utilizado habitualmente, como la amitriptilina, no muestran ningún beneficio en la revisión sistemática de Cochrane y, aunque la eficacia de la pregabalina en algunos tipos de dolor neuropático se ha confirmado, no hay estudios que evalúen la utilidad de este medicamento en esta entidad.

En cuanto a los opioides se encontraron dos estudios relevantes: uno evaluó la eficacia de la morfina oral comparada con la de placebo (Huse, 2001³²) y el otro comparó la morfina intravenosa frente a la perfusión de lidocaína y placebo (Wu, 2002³³). Los dos estudios demuestran una reducción estadísticamente significativa del dolor en el brazo de la morfina. En el estudio de Wu se calcula el NNT

de los 2 para lograr una reducción del 30% del reporte de dolor.

Otros medicamentos utilizados incluyen los antagonistas del receptor NMDA. La revisión de Cochrane incluyó dos estudios sobre la utilidad de la ketamina: Nikolajsen (1996)³⁴, en el cual se compara ketamina frente a placebo y el de Eichenberger (2008)³⁵, con cuatro brazos en los cuales se compara la ketamina frente a calcitonina, la combinación de las dos y un brazo de placebo. En el primer estudio se reportó una disminución significativa en el reporte del dolor de los pacientes con perfusión a dosis de 0,5 mg/kg/hora. En el segundo estudio se demostró también disminución significativa en el reporte de dolor en los brazos que incluyeron ketamina a dosis de 0,4 mg/kg/hora.

En cuanto a las técnicas analgésicas intervencionistas para el manejo del síndrome doloroso del miembro fantasma, se han publicado series de casos sobre bloqueos del sistema nervioso simpático. Una publicación del Johns Hopkins School of Medicine realizó en 17 amputados bloqueos simpáticos y los comparó con placebo, tras lo cual encontró reducción estadísticamente significativa en el reporte

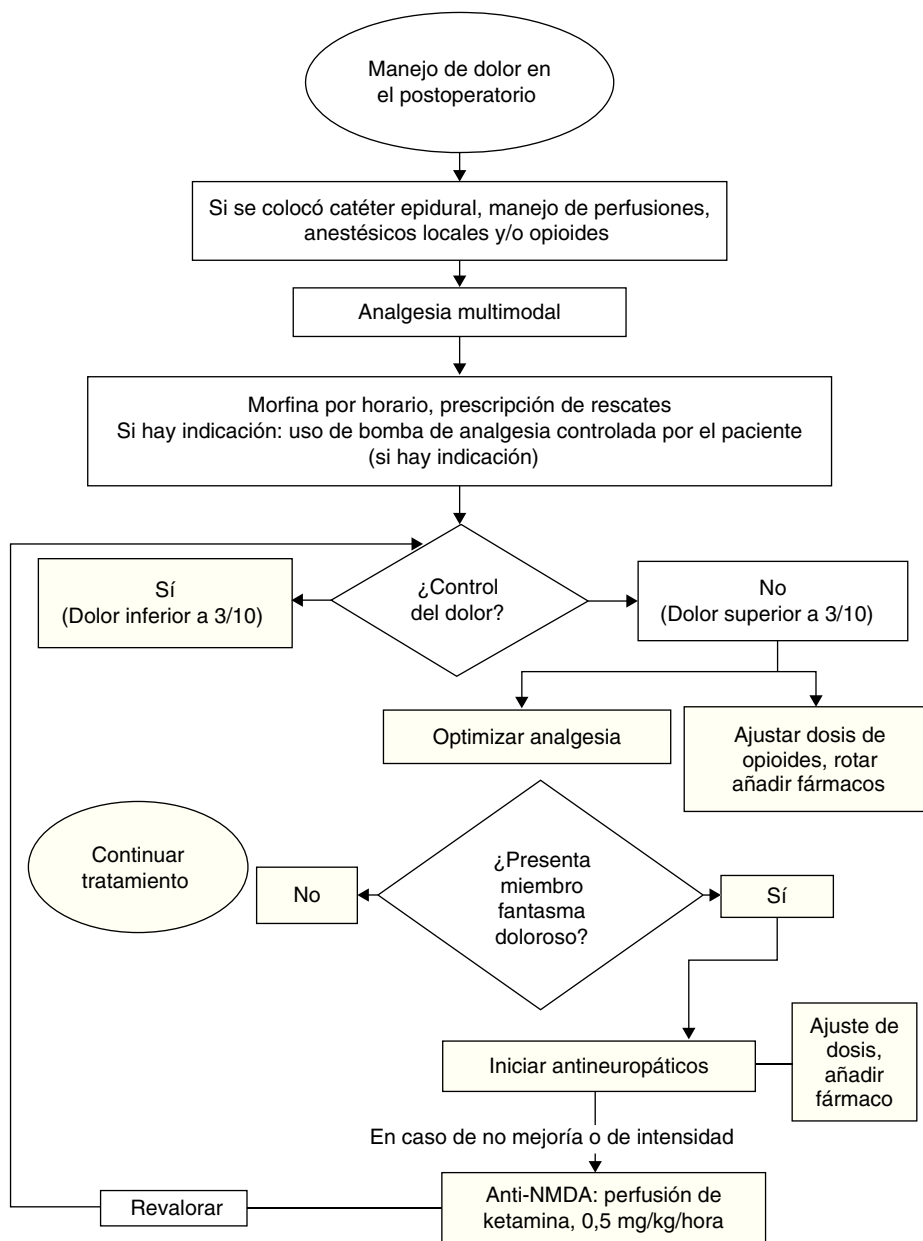


Figura 3 Fugograma para el manejo del dolor después de la amputación.

de dolor en el brazo experimental, pero sus beneficios no se mantenían a largo plazo.

Dentro de las técnicas intervencionistas propuestas se incluyen la realización de neurólisis por radiofrecuencia de los neuromas, la neurólisis por radiofrecuencia del ganglio de la raíz dorsal o técnicas de estimulación espinal sin que se cuente con un nivel evidencia que permita realizar una recomendación específica³⁶. Los casos de dolor intenso y persistente deben analizarse de forma individual para proponer la mejor estrategia de intervención.

La intervención temprana de rehabilitación incluye terapia física, terapia ocupacional y el apoyo de técnicos en prótesis, y constituye un componente integral en el manejo de los pacientes amputados. Entre las terapias utilizadas se encuentran las técnicas de desensibilización del muñón, la realización de ejercicios de estiramiento, fortalecimiento

muscular, la mejora de condiciones de equilibrio, propiocepción y la protetización temprana.

La rehabilitación integral se considera un modelo básico de atención, por lo cual todos los pacientes deben beneficiarse de su intervención³⁷.

En rehabilitación para el tratamiento del dolor del miembro fantasma se ha utilizado la estimulación eléctrica transcutánea (TENS). El uso de TENS ha sido estudiado en series de casos. Esta terapia consiste en la aplicación de un estímulo eléctrico de baja frecuencia sobre la piel, que causa la estimulación de neuronas sensitivas a nivel central. En un reporte de caso se encontró que la estimulación con TENS en la extremidad sana sobre la región donde se experimenta dolor fue significativamente mejor que el placebo al reducir la sensación fantasma³⁸.

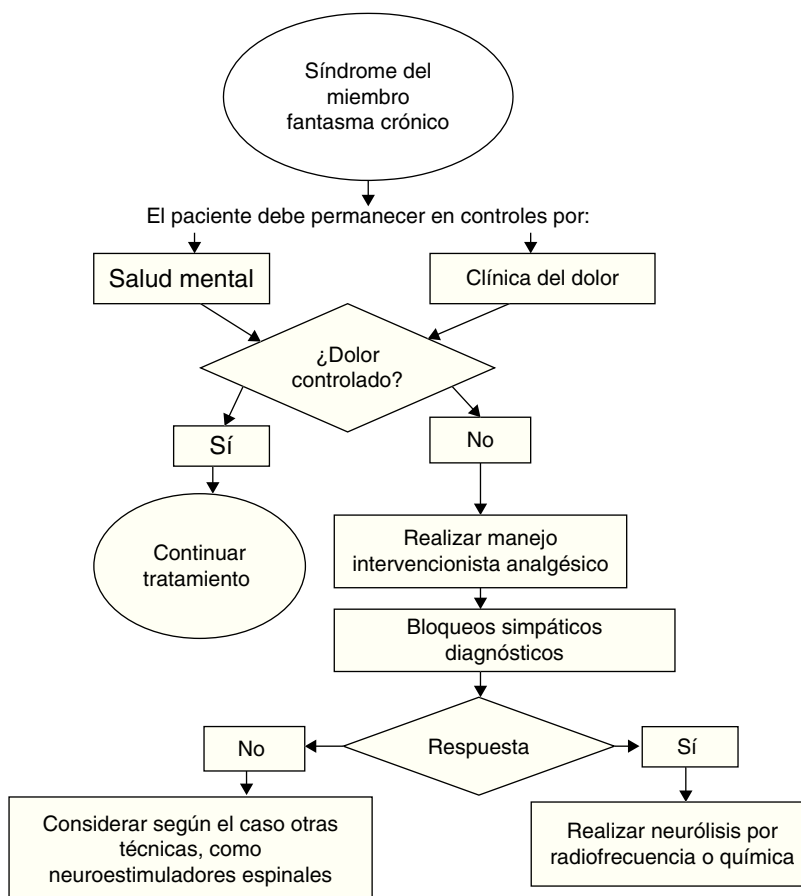


Figura 4 Flujograma con recomendaciones para el manejo del síndrome del miembro fantasma grave crónico.

Otro tipo de terapia empleada que ha mostrado beneficio para el control del dolor en estos pacientes es la terapia con espejos³⁹⁻⁴¹, propuesta por Ramachandran en 1996. En este tipo de terapia se coloca un espejo cuyo reflejo es observado por el paciente en el lugar que correspondería a su extremidad amputada y se le pide que realice una rutina de ejercicios. El estudio de Chan (2007)⁴² reporta la disminución marcada de la intensidad dolorosa después de la realización de este tipo de terapia comparada con técnicas de visualización y de ejercicios con el espejo cubierto en el 60% de los individuos.

Por último, otro de los aspectos básicos considerados como modelo de atención hace referencia al concurso de servicios de salud mental; la amputación de una extremidad ocasiona una gran alteración de la imagen corporal con consecuencias psicológicas en todos los individuos que puede originar síntomas psiquiátricos y emocionales que merecen el seguimiento y acompañamiento por psicología o psiquiatría. Para el tratamiento del síndrome doloroso del miembro fantasma en estos pacientes se han utilizado técnicas cognitivo-conductuales por parte de psicólogos entrenados^{43,44}.

Conclusiones y recomendaciones

El síndrome doloroso del miembro fantasma es una entidad clínica que se presenta con frecuencia en los niños

amputados por cáncer. No existe consenso frente a su manejo y la bibliografía en el tema es escasa. De la revisión realizada se extrapola información de varias etiologías y se extrajeron las siguientes recomendaciones para mejorar la atención del paciente al cual se le va a realizar una amputación.

Para la prevención y tratamiento temprano del síndrome doloroso del miembro fantasma se requiere el trabajo coordinado de múltiples especialidades, lo cual incluye la participación de clínica del dolor, salud mental, rehabilitación, trabajo social, oncología, ortopedia y anestesiología (fig. 1).

Los servicios de rehabilitación deben iniciar tratamiento de forma temprana con el objetivo de mejorar la funcionalidad del paciente. Su intervención incluye, entre otros, reacondicionamiento físico, desensibilización del muñón, mejorar las condiciones de equilibrio, propiocepción, emplear terapias con espejos y TENS. En los casos en que esté indicada, debe realizarse protézica temprana (figs. 1 y 2).

El concurso de los servicios de salud mental es fundamental para la evaluación e intervención en los factores de riesgo psicosociales y el acompañamiento de los pacientes y sus familias con el objetivo de mejorar sus mecanismos de adaptación y afrontamiento, lo cual disminuye el riesgo de desarrollo de dolor crónico y alteraciones psiquiátricas (fig. 1).

Trabajo social debe valorar y acompañar todo caso de niños con riesgo social, dificultades administrativas y disfunción familiar (fig. 1).

Uno de los objetivos para la prevención y tratamiento precoz es lograr el óptimo control del dolor en el preoperatorio y posterior a la amputación. Las estrategias analgésicas deben ser de tipo multimodal e incluyen el uso de neuromoduladores, como el gabapentino, opioides y otros medicamentos, como bloqueadores de receptores de NMDA (figs. 3 y 4).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Terselich G, Martínez T, Vega RM. Cáncer en niños y adolescentes en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia: revisión de dos décadas. *Rev Col Cancerol.* 2002;6:50-66.
2. Smith J, Thompson JM. Phantom limb pain and chemotherapy in pediatric amputees. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:357-64.
3. Krane EJ, Heller LB. The prevalence of phantom sensation and pain in pediatric amputees. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:21-9.
4. Pell JP, Donnan PT, Fowkes FG, Ruckley CV. Quality of life following lower limb amputation for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Surg.* 1993;7:448-51.
5. Sherman RA. Phantom limb pain. Mechanism-based management. *Clin Podiatr Med Surg.* 1994;11:85-106.
6. Halbert J, Crotty M, Cameron I. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: A systematic review. *Clin J Pain.* 2002;18:84-92.
7. Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA, Katz J. Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. *Pain.* 1998;78:7-12.
8. Thomas CR, Brazeal BA, Rosenberg L, Robert RS, Blakeney PE, Meyer WJ. Burns. 2003;29:139-42.
9. Burgoyne L, Billups C, Jiron J, Kaddoum R, Wright B, Bikhazi G, et al. Phantom limb pain in young cancer-related amputees recent experience at St Jude Children's Research Hospital. *Clin J Pain.* 2012;28:222-5.
10. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain.* 1985;21:267-78.
11. Hanley MA1, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Pre-amputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain.* 2007;8:102-9.
12. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, Cees P, Van Der Schanz CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain.* 2000;87:33-41.
13. Price EH. A critical review of congenital phantom limb cases and a developmental theory for the basis of body image. *Conscious Cogn.* 2006;2:310-22.
14. Dijkstra PU, Geertzen JH, Stewart R, Van der Schans CP. Phantom pain and risk factors: A multivariate analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2002;6:578-85.
15. Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AJ, Patterson DR, Czerniecki JR, Robinson LR. Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain.* 2002;95:133-42.
16. Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol.* 1974;43:580-93.
17. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* 2002;1:182-9.
18. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:873-81.
19. Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom limb pain theories and therapies. *Neurologist.* 2010;16:277-86.
20. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science.* 1992;258:1159-60.
21. Flor H, Elbert T, Knecht S. Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature.* 1995;357:482-4.
22. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci.* 1997;17:5503-8.
23. Cohen SP, Gambel JM, Srinivasa SN, Galvagno S. The contribution of sympathetic mechanisms to post amputation phantom and residual limb pain: A pilot study. *J Pain.* 2011;12:859-67.
24. Melzack RA. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* 1990;13:88-92.
25. Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs: The D.O. Hebb lecture. *Brain.* 1998;121:1603-30.
26. Hill A. Phantom limb pain: A review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage.* 1999;2:125-42.
27. Weinstein SM. Phantom limb pain and related disorders. *Neuropathic Pain Syndr.* 1998;16:919-35.
28. Giummarra M, Gibson S, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J. Central mechanisms in phantom limb perception: The past, present and future. *Brain Res Rev.* 2011;54:219-32.
29. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD006380.
30. Bone M, Critchley P, Buggy D. Gabapentin in post amputation phantom limb pain: randomized, double blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27:481-6.
31. Smith D, Ehde D, Hanley M, Campbell K, Jensen M, Hoffman A, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42:645-54.
32. Rusy LM, Troshynski TJ, Weisman SJ. Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: Report of seven cases. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21:78-82.
33. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain.* 2001;90:47-55.
34. Wu C, Tella P, Staats P, Vaslav R, Kazim D, Wesselmann U, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on post amputation pain. *Anesthesiology.* 2002;96:841-8.
35. Nikolajsen L, Hansen C, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen T. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain.* 1996;67:69-77.

36. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Bjorgo S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Anal.* 2008;106:1265–73.
37. Wolff A, Vanduyhoven E, Van Kleef M, Huygen F, Pope J, Mekhail J. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. *Phantom Pain. Pain Pract.* 2011;11:403–13.
38. Delisa J. *Delisa Physical Medicine and Rehabilitation, Principles and practice*. 5.^a edición Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2010.
39. Katz J, France C, Melzack R. An association between phantom limb sensations and stump skin conductance during transcutaneous electrical nerves stimulation (TENS) applied to the contralateral leg: a case study. *Pain.* 1989;36:367–77.
40. Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom limb pain: theories and therapies. *Neurologist.* 2010;16:277–86.
41. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci.* 1996;263:377–86.
42. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med.* 2007;357:2206–7.
43. Larbig W, Montoya P, Flor H, Bilow H, Weller S, Birbaumer N. Evidence for a change in neural processing in phantom limb pain patients. *Pain.* 1996;67:275–83.
44. Giummarra M, Gibson S, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J. Central mechanisms in phantom limb perception: The past, present and future. *Brain Res Rev.* 2007;54:219–32.