



Dolor de miembro fantasma y técnica anestésica utilizada.  
Revisión sistemática de la literatura

Autores:

María Paula Moreno Knudsen  
Edwin Clavijo Zuleta

## **Identificación del proyecto**

**Institución académica:** Universidad del Rosario

**Dependencia:** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

### **Título de la investigación:**

Dolor de miembro fantasma y técnica anestésica utilizada. Revisión sistemática de la literatura.

**Tipo de investigación:** Revisión sistemática de la literatura.

**Estudiantes:** María Paula Moreno Knudsen – Edwin Clavijo Zuleta

**Asesor clínico o temático:** Dr. Geovanny Rodríguez Sánchez

Asesor metodológico: Dra. Ana María Barragán

Contenido	
<b>1. Título</b>	4
<b>2. Resumen</b>	4
<b>3. Introducción</b>	5
<b>4. Justificación</b>	7
<b>5. Objetivos</b>	7
<b>6. Metodología</b>	8
6.1. <i>Criterios para considerar estudios para esta revisión</i>	8
6.1.1. <i>Tipos de estudios</i>	8
6.1.2. <i>Tipos de participantes</i>	8
6.1.3. <i>Tipo de intervenciones:</i>	8
6.2. <i>Tipos de desenlaces</i>	8
6.3. <i>Metodología para identificar los estudios</i>	9
6.3.4. <i>Selección de artículos</i>	12
6.3.5. <i>Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos</i>	12
6.3.6. <i>Extracción de datos</i>	12
<b>7. Resultados</b>	13
7.1. <i>Evaluación de riesgo de sesgo</i>	14
7.2. <i>Análisis narrativo</i>	16
7.2.1. <i>Experimentos clínicos</i>	18
7.2.2. <i>Estudios observacionales</i>	20
<b>8. Discusión</b>	21
<b>9. Conclusión</b>	23
<b>10. Consideraciones éticas</b>	24
<b>11. Conflictos de interés</b>	25
<b>12. Referencia</b>	26
<b>13. Anexos</b>	29
<i>Anexo 1. Formato de aval de tutores temáticos y metodológico firmado</i>	29
<i>Anexo 2. Tabla de extracción de datos</i>	29

## **1. Título**

Dolor de miembro fantasma y técnica anestésica utilizada. Revisión sistemática de la literatura

## **2. Resumen**

La literatura sugiere que el manejo del dolor agudo durante el perioperatorio disminuiría la incidencia de dolor de miembro fantasma en personas sometidas a amputación. No se conoce la extensión de la literatura alrededor por lo que se realizó una revisión sistemática de la literatura, tipo revisión de exposición.

El objetivo fue explorar la literatura alrededor de la asociación entre la presentación de dolor de miembro fantasma, en pacientes llevados a amputación de extremidades y describir las técnicas analgésicas y anestésicas utilizada en el perioperatorio. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE (vía PubMed), SCOPUS, EMBASE, COCHRANE, LILACS y Google Scholar para recuperar literatura gris.

La construcción de la estrategia de búsqueda, el tamizaje y la extracción de datos se realizó por duplicado y de forma independiente por MM y EC. Se incluyeron entre experimentos aleatorizados, estudios prospectivos y retrospectivos.

Los pacientes sometidos a anestesia espinal, anestesia epidural y bloqueo de miembro periférico, tienen menor puntaje en escalas de dolor en las primeras horas del posoperatorio, sin embargo, dichos beneficios fueron indiferentes entre las técnicas anestésicas luego de 12 meses de seguimiento. Adicionalmente, no se encontró diferencias entre la técnica anestésica utilizada y la incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma.

La evidencia existente alrededor de la asociación entre técnica anestésica y miembro fantasma es escasa. Se encontraron múltiples intervenciones analgésicas y anestésicas, cada estudio incluido presentó una técnica diferente lo cual imposibilita contestar una pregunta clínica específica sobre una intervención específica.

### 3. Introducción

El dolor de miembro fantasma se define como la percepción de sensación no placentera, dada por síntomas como ardor, calambres, palpitaciones, aplastamiento, punzón y/o torsión que se origina en el área del segmento corporal perdido (1). Suele aparecer durante los primeros seis meses después de la pérdida de la extremidad (2), sin embargo, se han reportado casos de aparición tras años posteriores (3). Es pertinente aclarar que, este síndrome no abarca el concepto de “sensación fantasma”, la cual se define como la percepción no dolorosa del segmento amputado (4).

Las hipótesis explicativas sobre la etiología del miembro fantasma, consideraban que ese dolor era secundario a alteraciones psiquiátricas del paciente, sin embargo, hoy en día, se sabe que existen cambios patológicos en la estructura química y biológica del sistema nervioso central y periférico (1). Se describen tres ejes como posibles causas que pueden estar sobrepuestos o no (6). El eje supraespinal, el eje espinal y el eje periférico. A nivel supraespinal se sugiere una reorganización de la corteza somatosensorial que rodea el área representante de la extremidad perdida (3). A nivel espinal y periférico, se describen cambios conformacionales (3) al generarse una pérdida de los impulsos aferentes al asta dorsal de la médula espinal, se disminuye la secreción de neurotransmisores inhibitorios, lo que conlleva a aumento en la actividad autónoma en esta área, generando descargas y estímulos eléctricos dolorosos (6). Respecto al nivel periférico, la opción terapéutica de los anestésicos locales (2,3).

El diagnóstico del miembro fantasma puede ser realizado a partir de semanas a de haber sucedido la amputación hasta años posteriores al evento. Se describe que, en la mayoría de casos, existen dos picos de inicio de presentación de síntomas: El primero, al cumplir el primer mes y el otro, al segundo año del procedimiento (1). Se incluye el sexo femenino, la amputación de extremidades superiores, la presencia de dolor en la zona previo a la amputación y presencia de síntomas depresivos en el perioperatorio, como los factores de riesgo más comunes para la aparición de dolor de miembro fantasma (7).

Otros factores descritos incluyen los relacionados con la técnica quirúrgica elegida por el cirujano, la estrategia analgésica del anestesiólogo y el apoyo del grupo de rehabilitación tanto física como emocional antes, durante y después el procedimiento (2). Es por ello que, el apoyo de un grupo multimodal que incluya el anestesiólogo, psiquiatra, grupo de rehabilitación, dolor y cuidados paliativos y terapia física es fundamental para una adecuada evolución del paciente posterior a la amputación de un segmento corporal (2).

En relación con la técnica anestésica, la evidencia es controversial respecto a la relación existente entre ésta y el desarrollo de miembro fantasma (7), se describe el uso de analgesia regional epidural postoperatoria, el uso de catéteres perineurales y bloqueos de nervios periféricos (2) como posibles factores de protección para la aparición de dolor de miembro fantasma (2).

Hasta donde conocen los investigadores no se ha planteado una respuesta a la existencia de asociación entre técnica anestésica y prevención de miembro fantasma, a partir de un estudio

integrador. Tampoco se conoce cuál es la frecuencia de técnica anestésica utilizada con mayor frecuencia en este tipo de pacientes, por lo que se desarrolló una revisión sistemática de la literatura de exposición. Se incluirán todas las técnicas anestésicas.

### *3.1. Descripción de la intervención*

En la práctica clínica, la elección del procedimiento anestésico depende de múltiples factores en los que se incluyen; el estado general del paciente, la localización de la intervención quirúrgica, antecedentes alérgicos y la voluntad del paciente (8). Actualmente, la anestesia y analgesia locorregional han tenido grandes avances por los beneficios que estas tienen sobre el paciente, ya que disminuye la necesidad de abordar la vía aérea, disminuye riesgo de extubación fallida, disminuye la incidencia de náuseas y vómitos en el postoperatorio inmediato, mejora la modulación del dolor posterior a la intervención quirúrgica y por ende, disminuye la estancia hospitalaria (9).

El abordaje del neuroeje para técnicas anestésicas, puede realizarse por vía raquídea o por vía peridural. Éstas, pueden ser útiles para procedimientos donde sean intervenidas las extremidades inferiores. Su técnica, incluye la administración en espacio epidural o subaracnoideo de un anestésico local (con o sin opioide adyuvante), el cual potencialmente, será capaz de proporcionar tanto anestesia como analgesia perioperatoria (10).

Los bloqueos nerviosos periféricos, pueden realizarse en todos los segmentos corporales. Lo que los convierte en la medida de elección para muchos profesionales (11). Su técnica incluye la ubicación del nervio periférico, ya sea por métodos anatómicos, ecocardiográficos o mediante electroestimulador (11). Una vez el nervio es encontrado, se introduce por los tejidos blandos una aguja de pequeño calibre y larga longitud que permitirá la inyección de la mezcla que contiene el anestésico local alrededor del nervio (11). El concepto de la administración de anestésico local en el intraoperatorio por parte del cirujano, se refiere a la inyección del medicamento bajo visualización directa del nervio, lo que puede conferir a una mejor precisión del procedimiento (5).

### *3.2. ¿Cómo puede funcionar la intervención?*

A nivel periférico, la lesión nerviosa que se produce al hacer el corte del nervio, activa una respuesta inflamatoria y regenerativa que resulta en la formación de un neuroma (2,3). Las fibras aferentes del neuroma, desarrollan actividad ectópica mediada por catecolaminas, lo que produce un aumento en la actividad de canales de sodio y disminución de la actividad de canales de potasio, estimulando la despolarización neuronal (3). Estos cambios, pueden generar un impulso doloroso espontáneo, lo que explicaría la fisiopatología del síndrome de miembro fantasma a este nivel (6). Los anestésicos locales, actúan inhibiendo los canales de sodio y por ende inhiben dicha despolarización celular, lo que frenaría la propagación del impulso, siendo posibles pilares tanto preventivos como terapéuticos en esta patología (10).

#### **4. Justificación**

El dolor de miembro fantasma es una afección crónica que altera la calidad de vida del paciente en el ámbito social, laboral, cultural y económico, generando alto impacto en la sociedad (12). En Estados Unidos, para el año 2005, se estimó una incidencia de amputaciones de 1,6 millones. Sin embargo, en los últimos años, se ha evidenciado un aumento en la incidencia de patologías asociadas al evento como diabetes mellitus y enfermedad arterial oclusiva crónica (3), las cuales son conocidas como principales causas de amputación de extremidades. Como consecuencia de ello, es posible asumir que en los próximos años, dicha incidencia se verá en aumento.

En la actualidad colombiana, la principal causa de amputación de extremidades es la secundaria a alteraciones vasculares y neuropáticas en la población diabética (13), sin embargo, la cantidad de personas amputadas tanto civiles como militares, como consecuencia del conflicto armado refleja una problemática de derechos humanos (13). Según el Observatorio de Minas Antipersonas de la Vicepresidencia de la República, en el 2014, 1.018 colombianos fueron víctimas de estas armas y 738 de ellos sufrieron heridas que los llevaron a amputación de extremidades (13).

El dolor de miembro fantasma retrasa la rehabilitación del paciente, predispone a más reposo en cama, mayor riesgo de infecciones, descompensación de patologías de base por falta de actividad física y mayor riesgo tromboembólico (5). Se ha documentado que genera gran impacto en la calidad de vida y en la salud mental del paciente, lo que se traduce en aumento en los costos de atención y aumento en la morbilidad a corto plazo (14).

Esta patología, es considerada uno de los dolores más difíciles de tratar por sus características neuropáticas, tales como quemazón, ardor y picazón (3). Se ha estimado que el promedio de escala de dolor evaluado por los mismos pacientes que sufren este síndrome de miembro fantasma es de 5,3 sobre 10 en la Escala Visual Análoga (12), refiriendo una mala respuesta a la modulación del mismo; el abordaje con medidas farmacológicas prescritas se realiza habitualmente con analgésicos orales y parenterales(4). Es por ello, que la estrategia terapéutica debería enfocarse en la prevención del mismo mediante la utilización de medidas coadyuvantes como analgesia peridural, raquídea y uso de anestésicos locales inyectados de manera periférica a nivel nervioso (15).

La justificación primordial para realizar esta revisión sistemática de la literatura, radica en que, por su alto impacto en la calidad de vida del paciente, tanto en la esfera emocional como social y económica, encontrar una estrategia que pueda ser capaz de prevenir y/o reducir la aparición de la sintomatología de estos pacientes es de suma importancia para cambiar el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

#### **5. Objetivos**

¿En pacientes con síndrome de dolor de miembro fantasma, cuál es la asociación entre su presentación y la técnica anestésica utilizada durante amputación de la extremidad?

## 6. Metodología

Diseño del estudio: Revisión sistemática de la literatura para contestar una pregunta de exposición.

Se empleó la estrategia “PEO” para la construcción de preguntas de investigación de acuerdo a la tipología presentada por Munn y colaboradores (16),

P: Pacientes llevados a cirugía de amputación de extremidades mediante cualquier técnica anestésica.

E: Técnica anestésica utilizada

O: Presentación dolor de miembro fantasma

### 6.1. Criterios para considerar estudios para esta revisión

#### 6.1.1. Tipos de estudios

Estudios observacionales retrospectivos y estudios experimentales aleatorizados que comparen y reporten diferentes técnicas anestésicas perioperatorias en pacientes llevados a amputación de extremidad por cualquier etiología.

Se presentarán resultados por grupo de diseños epidemiológicos.

#### 6.1.2. Tipos de participantes

- Hombres y mujeres llevados a amputación de extremidades por causas traumáticas, infecciosas, vasculares y/o secundarias a neoplasias bajo cualquier técnica anestésica.

#### 6.1.3. Tipo de intervenciones:

- Anestesia general
- Anestesia neuroaxial raquídea
- Anestesia y/o analgesia neuroaxial epidural
- Anestesia y/o analgesia por bloqueo de nervio periférico por anesthesiólogo
- Administración neuromodulador en perioperatorio
- Infiltración de anestésico local por cirujano

### 6.2. Tipos de desenlaces

### 6.2.1. *Desenlaces primarios*

- OR de dolor de miembro fantasma intervalo de confianza del 95%
- RR de dolor de miembro fantasma IC
- Frecuencia relativa de presentación de miembro fantasma por técnica anestésica IC

### 6.2.2. *Desenlaces secundarios*

- Número de pacientes que desarrollen complicaciones (infecciones, retraso en rehabilitación, mayor estancia hospitalaria) posterior a amputación de extremidad bajo anestesia general.
- Número de pacientes que desarrollen complicaciones (infecciones, retraso en rehabilitación, mayor estancia hospitalaria) posterior a amputación de extremidad bajo anestesia raquídea.
- Número de pacientes que desarrollen complicaciones (infecciones, retraso en rehabilitación, mayor estancia hospitalaria) posterior a amputación de extremidad, en cuyo perioperatorio se haya utilizado técnica anestésica y analgésica epidural.
- Número de pacientes que desarrollen complicaciones (infecciones, retraso en rehabilitación, mayor estancia hospitalaria) posterior a amputación de extremidad, en cuyo perioperatorio se haya utilizado técnica anestésica y analgésica mediante bloqueo de nervio periférico.
- Número de pacientes que desarrollen complicaciones (infecciones, retraso en rehabilitación, mayor estancia hospitalaria) posterior a amputación de extremidad, en cuyo acto quirúrgico el cirujano haya realizado bloqueo nervioso directo

## 6.3. *Metodología para identificar los estudios*

### 6.3.1. *Fuentes de consulta*

Se revisaron las bases de datos primarias: MEDLINE (vía PubMed), SCOPUS, EMBASE, COCHRANE y LILACS. En otros recursos, se realizó una búsqueda de literatura gris en bases de datos como ClinicalTrials, OpenGrey y GrayLit.

Se realizó una búsqueda en bola de nieve a partir de las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes. Se accedió por medio de la plataforma de bases de datos aportada por la Universidad del Rosario. En las tablas presentadas a continuación, se expone la base de datos analizada y su correspondiente resultado.

### 6.3.2. *Términos de búsqueda*

Los términos de búsqueda se presentan por cada una de las bases de datos utilizada.

*Tabla 1. Términos de búsqueda*

	Población (Amputación)	Factor de riesgo (Técnica anestésica)	Desenlace (Dolor)
Lenguaje controlado	Amputation Amputation, Traumatic	Anesthesia Anesthesia Adjuvants, Anesthesia and Analgesia Anesthesia, caudal Anesthesia, conduction Anesthesia, epidural Anesthesia, general Anesthesia, Inhalation Anesthesia, Intravenosa Anesthesia, Local Anesthesia, Spinal Balanced Anesthesia  Ketamine, Lidocaine, Bupivacaine, Dexmedetomidin e, Fentanyl, Morphine	Phantom Limb Limb, Phantom Phantom Sensations Phantom Limb Pain Limb Pain, Phantom
Texto libre	Desmembración		Sensación de miembro fantasma Pseudomelia

### 6.3.3. Estrategias de búsqueda

Tabla 2. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Lenguaje controlado	Estrategia de búsqueda	Número de artículos recuperados	Fecha de búsqueda
EMBASE	Amputation Anesthesia Phantom limb	"Anesthesia" AND "Phantom Limb"	200	28 Marzo 2020
Pubmed	Amputation Anesthesia Phantom limb	((amputation) AND anesthesia) AND phantom limb	138	12 Marzo 2020
COCHRANE para ensayos clínicos	Phantom Limb Anesthesia	Phantom Limb and Anesthesia	28	22 Febrero 2020
Scopus	Anesthesia Phantom Limb	"Anesthesia" AND "Phantom Limb"	263	12 Marzo 2020
LILACS	Anesthesia Phantom Limb Pseudomelia	"Anesthesia" AND "Phantom limb" OR "Pseudomelia"	1	12 Marzo 2020

*Tabla 3. Búsqueda por literatura gris*

Bases de datos	Literatura gris	Textos
ClinicalTrials.gov	"Phantom Limb" AND "anesthesia" AND "phantom pain" AND "amputation"	3
International Clinical Trials	"Phantom Limb " AND "anesthesia" AND "phantom pain" AND "amputation"	2
OpenGray	"Phantom Limb " AND "anesthesia" AND "phantom pain" AND "amputation"	0

GrayLit	“Phantom Limb “ AND "anesthesia" AND “phantom pain” AND “amputation”	0
---------	--	---

#### 6.3.4. Selección de artículos

La selección de artículos se realizó mediante dos revisores MPM y EC de forma independiente. En la primera fase, cada investigador revisó el título de los artículos. En esta fase, se descartaron los artículos duplicados y los artículos en cuyo título o resumen contenía algún criterio de exclusión de los previamente mencionados. Esta fase se realizó con el soporte del software libre Rayyan (17). La segunda fase consistió en lectura de texto completo y evaluación de riesgo de sesgo. Se realizó por parte de los dos revisores de forma independiente. Los disensos se resolvieron con el tutor metodológico.

#### 6.3.5. Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo modificada Guyatt GH (18).

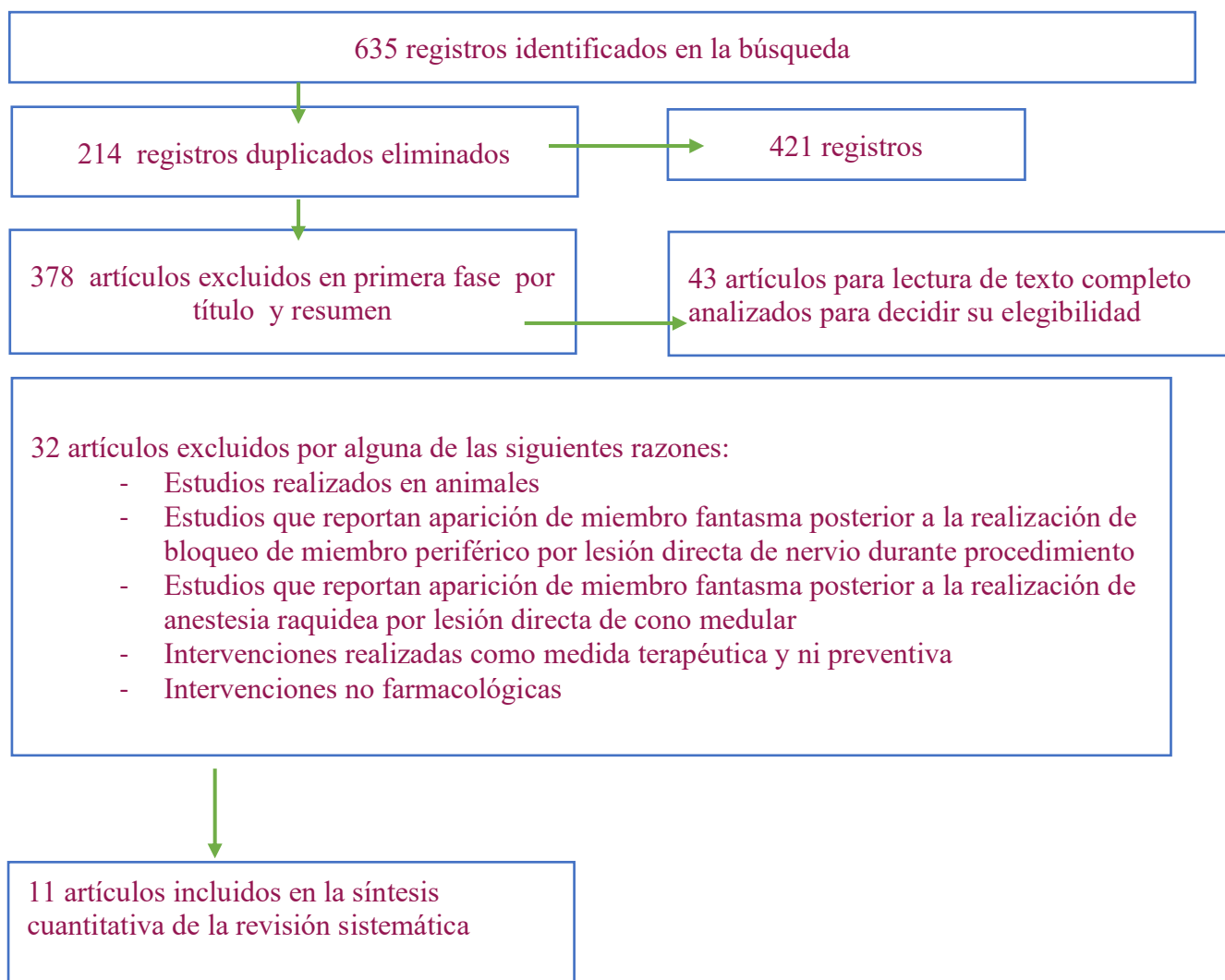
#### 6.3.6. Extracción de datos

La extracción de información se hizo en Excel. Se diseñó una tabla. Los ítems incluidos fueron (Ver Anexo 2):

- Título;
- Primer autor;
- País y año de publicación;
- Total de pacientes
- Clasificación del estado físico de los pacientes (según la Sociedad Americana de Anestesiología, ASA) de cada grupo de intervención;
- Tipo de intervención utilizada
- Tipo de comparación utilizada
- Número de sujetos asignados a cada grupo
- Edad promedio de sujetos en cada grupo
- Presentación o no de síndrome de dolor de miembro fantasma
- Tiempo de seguimiento desde la intervención
- Medida de frecuencia
- Medida de asociación

## 7. Resultados

Se analizaron 11 artículos en esta revisión, dentro de los cuales se identificaron ensayos aleatorizados, y estudios observacionales. En el gráfico 1, se realiza sintetiza el proceso de selección. En el Anexo 3. Se incluye la lista de los 32 artículos excluidos durante la fase de lectura de texto completo.



*Gráfico 1. Flujograma*

El tipo de diseño epidemiológicos que se encontró con mayor frecuencia fue experimentos clínicos aleatorizados (ECA), seguido de estudios analíticos de tipo retrospectivos. En la Tabla 6, se resumen la cantidad y tipos de estudios encontrados durante esta revisión sistemática de la Literatura.

Tabla 6. Tipos de estudios recolectados

Tipo de estudios	Número	Referencia Bibliográfica
Experimentos clínicos aleatorizados	4	(22, 29, 30, 32)
Prospectivos	2	(23, 31)
Retrospectivos	4	(24, 25, 26, 28)
Cohorte Histórica Retrospectiva	1	(33)
Total	11	

### 7.1. Evaluación de riesgo de sesgo

Se encontró que el principal riesgo de sesgo fue el cegamiento, en donde todos los artículos coinciden en declarar que no fue posible por las condiciones en que se administran las diferentes técnicas anestésicas y analgésicas. El gráfico 2, presenta la síntesis de los sesgos y el gráfico 3, presenta cada sesgo por cada artículo.

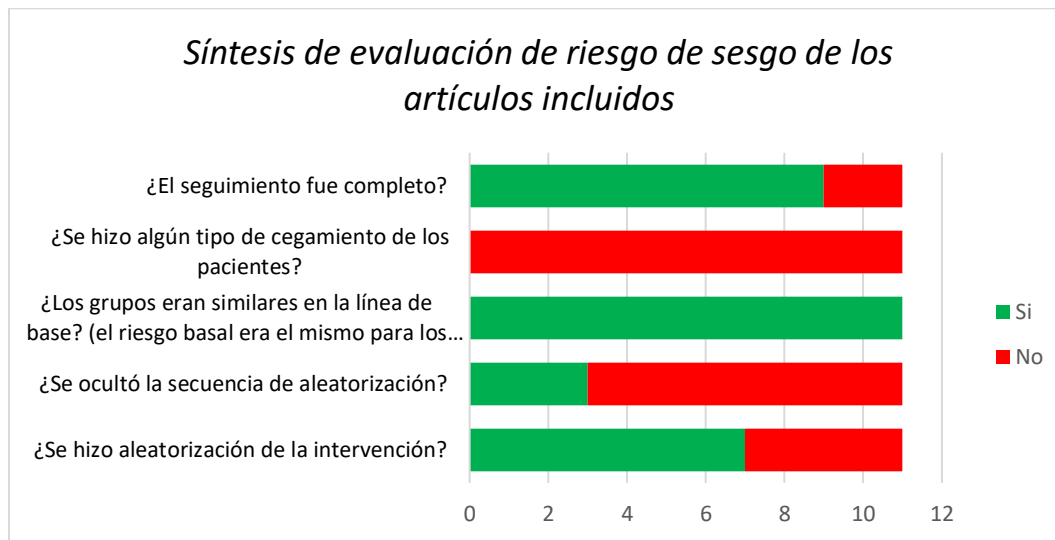


Gráfico 2. Síntesis de evaluación de riesgo de sesgo de los artículos incluidos

En el subgrupo de los experimentos clínicos, el principal riesgo de sesgo fue el cegamiento a los pacientes, que no se realizó. Tampoco se hizo cegamiento de la intervención para el anesthesiólogo o el cirujano. Dos artículos tuvieron además riesgo de sesgo importante asociado a la aleatorización de la intervención y ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

Totalidad de artículos

	¿Se hizo aleatorización de la intervención?	¿Se ocultó la secuencia de aleatorización?	¿Los grupos eran similares en la línea de base?	¿Se hizo algún tipo de cegamiento de los pacientes?	¿El seguimiento fue completo?
Nicolajsen, 1997	Si	No	Si	No	No
Bosanquet, 2019	Si	Si	Si	No	Si
Wilson, 2007	No	No	Si	No	No
Ugur, 2006	Si	No	Si	No	Si
Noguchi, 2019	Si	Si	Si	No	Si
Elizaga, 1994	Si	No	Si	No	Si
Ong, 2006	No	No	Si	No	Si
Fikri, 2019	No	No	Si	No	Si
Borghgi, 2010	No	No	Si	No	Si
Hekimoglu, 2011	Si	No	Si	No	Si
Lambert, 2001	Si	No	Si	No	Si

Experimentos clínicos

	¿Se hizo aleatorización de la intervención?	¿Se ocultó la secuencia de aleatorización?	¿Los grupos eran similares en la línea de base?	¿Se hizo algún tipo de cegamiento de los pacientes?	¿El seguimiento fue completo?
Bosanquet, 2019	Si	Si	Si	No	Si
Nicolajsen, 1997	Si	No	Si	No	No
Wilson, 2007	No	No	Si	No	No
Fikri, 2019	No	No	Si	No	Si

Gráfico 3. Presentación de riesgo de sesgo por cada uno de los artículos incluidos

	¿Se hizo aleatorización de la intervención?	¿Se ocultó la secuencia de aleatorización?	¿Los grupos eran similares en la línea de base?	¿Se hizo algún tipo de cegamiento de los pacientes?	¿El seguimiento fue completo?
Bosanquet, 2019	Si	No	Si	No	No

Nikolajsen, 1997	Si	Si	Si	No	Si
Wilson, 2007	No	No	Si	No	No
Ugur, 2006	Si	No	Si	No	Si
Noguchi, 2019	Si	Si	Si	No	Si
Elizaga, 1994	Si	No	Si	No	Si
Ong, 2006	No	No	Si	No	Si
Fikri, 2019	No	No	Si	No	Si
Borghi, 2010	No	No	Si	No	Si
Hekimoglu, 2011	Si	No	Si	No	Si
Lambert, 2001	Si	No	Si	No	Si

## 7.2. Análisis narrativo

Dentro de los estudios recolectados, se estudiaron diferentes técnicas anestésicas y su posible impacto sobre la aparición de dolor de miembro fantasma, en la Tabla 7 se presentan algunas características de los estudios incluidos.

Tabla 7. Características de intervención en estudios incluidos

Tabla 7. Características de intervención en estudios				
Estudio	Tipo de estudio	Intervención realizazda	Participantes	Seguimiento final (meses)
(29)	Experimento clínicos	Comparación incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma entre: Grupo control: Administación de solución salina por cateter perineural ciático o tibial. Grupo intervención: Administación de anestésico local por cateter perineural ciático o tibial con levobupivacaína 0.125% de 2.5 a 15 mg/hora por cinco días	n total=45 n control=23 n intervención=22	10
(30)	Experimento clínicos	Comparación incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma entre: Grupo control: Administación de solución salina epidural. Grupo intervención: Administración de Bupivacaína 0.25% epidural (4-7 ml/hora) más morfina epidural (0.16-0.28 mg/hora)	n total=54 n control=27 n intervención=27	12
(22)	Experimento clínicos	Comparación incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma entre: Grupo control: Administación de bupivacaína 0.125% 15ml/hora. Grupo intervención: administración a 15 ml / hora de una mezcla de ketamina epidural 0.1.25 % + ketamina 3.3 mg/kg	n total=47 n control=26 n intervención=21	12

(32)	Experimento clínicos	Comparación incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma entre la admisión de 2 ml de bupivacaína 0.5%+ SSN vs 2 ml de bupivacaína 0.5% + 25 mcg de fentanyl por vía intratecal vs la admisión de 2 ml de bupivacaína 0.5% + 5 mcg de dexmedetomidina por vía intratecal	n total=90 n Bupi=30 Fent=30 n Dex=30	1
(31)	Experimento clínicos	Comparación incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma entre la admisión de bupivacaína 0.166% epidural a 2-8 ml/hora con morfina epidural entre 0.2-0.8 mg/hora y anestesia por bloqueo de nervio periférico con bupivacaína 0.25% a 10 ml/hora	n total=30 n perineural=16 n epidural = 14	12
(23)	Prospectivo	Administración de infusión continua de bupivacaína 0.5% por cateter perineural a 5 ml/hora	n total =71	12
(24)	Retrospectivo	Comparación incidencia aparición dolor de miembro fantasma entre cuatro diferentes técnicas anestésicas: Anestesia general balanceada, anestesia espinal con 3 ml de Levobupivacaína 0.5% , anestesia epidural con 15 ml de Levobupivacaína 0.5% y bloqueo de nervio periférico con 30-40 ml de Levobupivacaína 0.5%	n total= 92 n grupo 1 =25 n grupo 2=25 n grupo 3=22 n grupo 4 =20	24
(26)	Retrospectivo	Comparación incidencia aparición dolor de miembro fantasma entre dos diferentes técnicas anestésicas: Anestesia general balanceada y anestesia espinal con bupivacaína isobara	n total=67 n grupo 1= 40 n grupo 2= 27	18
(28)	Retrospectivo	Comparación incidencia aparición dolor de miembro fantasma entre seis diferentes técnicas anestésicas: Anestesia general, anestesia general combinada con infiltración de anestésico local por cirujano, anestesia general combinada con analgesia epidural, anestesia general combinada con bloqueo de nervio periférico, sedación más bloqueo de nervio periférico y anestesia espinal	n total= 40 n grupo 1 =15 n grupo 2 = 4 n grupo 3= 4 n grupo 4= 16 n grupo 5 = 0 n grupo 6=1	1
(25)	Retrospectivo	Comparación incidencia aparición dolor de miembro fantasma entre admisión perineural ciática o tibial de bupivacaína	n total= 59 n control = 40 n intervención = 19	6

		0.5 % a 2-6 ml/hora vs administración de morfina intravenosa		
(33)	Cohorte retrospectiva	Comparación incidencia aparición dolor de miembro fantasma entre tres diferentes técnicas anestésicas: Anestesia general balanceada, anestesia epidural y anestesia espinal con bupivacaína hiperbara 0.75%	n total = 150 n grupo 1= 48 n grupo 2 = 81 n grupo 3= 21	24

### 7.2.1. Experimentos clínicos

Se incluyeron 4 artículos de este diseño en el análisis (Tabla 8). Todos con riesgo de sesgo moderado debido a ausencia de cegamiento de la intervención tanto para pacientes como para investigadores. Ningún estudio reportó complicaciones, el tiempo de recuperación y rehabilitación de los pacientes o el tiempo de estancia hospitalario con las diferentes técnicas utilizadas, por lo cual no hubo resultados para los objetivos secundarios de esta revisión. Se presentan al análisis narrativo de acuerdo con el diseño epidemiológico.

Tabla 8. Síntesis medidas de resultado artículos de tipo experimento clínico

Estudio	Seguimiento	Intervención n/N (%)	Control n/N (%)	RR*	Medida de resultado reportada en el artículo
(29)	10 meses	14/22 (63,6)	11/23 (47,8)	1,4	OR=0.495 (IC95% 0,158 ; 1,554)
(30)	1 semana	14/27 (52,0)	15/27 (56,0)	0,92	IC95% - 30,6 ; 22,7, p=0,9
	3 meses	13/17 (82)	10/20 (50,0)	1,64	IC95% 4,0 a 60,8, p=0,09
	6 meses	13/16 (81)	11/20 (55)	1,47	IC95%- 2,7 a 55,3, p=0,2

	12 meses	9/12 (75)	11/16 (69)	1,08	IC95% - 2,0 a 39,6, p=1,0
(22)	6 meses	6/15 (40,0)	3/16 (19,0)	2,1	p= 0,252
	12 meses	7/14 (50)	6/15 (40,0)	1.25	p= 0,867
(32)	1 mes Fentanyl	17/30 (56,7)	16/30 (53,3)	1.05	p=0.87
	1 mes Dexmedetomedina	15/30 (50)		0,94	p=0.87

\* RR Riesgo Relativo calculado por los autores

Bosanquet, y colaboradores estudiaron el uso de catéter perineural con anestesia local después de una amputación mayor de miembro inferior en 50 pacientes (29). Los investigadores no encontraron diferencias significativas ni clínicas relevantes al comparar las diferencias en dolor. Una limitación importante de este estudio, es que, se perdió el seguimiento durante los diez meses del estudio de cerca del 36% de los pacientes, en su mayoría por causa de fallecimiento, motivo por el cual su validez se ve comprometida (29).

El ensayo aleatorizado doble ciego de bupivacaína y morfina epidural en la prevención del dolor del muñón y del fantasma en la amputación de un miembro inferior (30), recolectó un total de 56 pacientes programados para amputación de miembros inferiores bajo anestesia general. Se asignó la intervención de forma aleatoria consistente en infusión de bupivacaína epidural con morfina epidural y se comparó con un grupo a quienes se les administró infusión solución salina epidural con uso de morfina oral o intramuscular y paracetamol horario. Los resultados demostraron que la anestesia general combinada con analgesia epidural, no tiene ningún efecto beneficioso estadísticamente significativo en la prevención del dolor de muñón o miembro fantasma después de la amputación de una extremidad vs anestesia general combinada con analgesia parenteral (30). Un sesgo identificado en este estudio, es que, como se puede apreciar en la Tabla 8, el seguimiento de los pacientes no fue completo, ya que, a los 12 meses de seguimiento se perdieron aproximadamente 10 pacientes de cada grupo.

El experimento que evaluó el efecto de la ketamina epidural preventiva sobre la aparición de dolor de miembro fantasma (22) se incluyeron 47 pacientes sometidos a amputación de miembros inferiores bajo anestesia combinada (espinal- epidural), y se crearon dos grupos con infusión analgésica epidural por 48 a 72 horas: grupo K (analgesia epidural con bupivacaína+ketamina) y grupo S (analgesia epidural con bupivacaína+SSN) y posterior a ello, se evaluó la incidencia de dolor de muñón y miembro fantasma de estos pacientes a los 8 días, 6 semanas, 3, 6 y 12 meses postoperatorios. Los resultados demostraron que la técnica anestésica combinada tiene una menor incidencia de dolor persistente en el muñón, reportándose en el 50% de sus pacientes, comparado con una incidencia de hasta 70% reportada en la literatura. Además, hubo mejoría significativas en la analgesia postoperatoria aguda. Sin embargo, no se evidenció un impacto estadísticamente significativo en la adición de ketamina a la analgesia epidural para evitar el dolor miembro fantasma (22). Sin embargo, un sesgo identificado en este experimento, es que el seguimiento

de los pacientes no fue completo, ya que para los 12 meses de seguimiento se perdieron 7 pacientes de 21 pacientes del grupo intervención y 11 pacientes de 26 del grupo control.

El estudio que compara la adición de la mezcla Bupivacaína-dexmedetomidina espinal versus bupivacaína-fentanilo para la cirugía de amputación de miembros inferiores(32), demostró que el grupo que adicionó dexmedetomidina a la anestesia espinal tuvo más duración del bloqueo motor y sensitivo, mejores puntajes en el dolor agudo postoperatorio en las primeras 24 horas y secundariamente menor consumo de opioide al primer día, pero no hubo diferencia significativa entre los grupos estudiados en la incidencia o severidad del dolor fantasma en el primer mes postoperatorio (32).

### 7.2.2. Estudios observacionales

Sevtap y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo, cuyo fin era evaluar los efectos de las técnicas anestésicas sobre el dolor fantasma, las sensaciones fantasmas y el dolor del muñón después de amputación de miembros inferiores (24). Realizaron seguimiento de Noventa y dos pacientes durante los 24 meses después de la amputación del miembro inferior. Los pacientes que recibieron anestesia epidural y bloqueo de nervios periféricos percibieron significativamente menos dolor en la semana posterior a la cirugía en comparación con los pacientes que recibieron anestesia general y anestesia espinal. Sin embargo, después de aproximadamente 14 a 17 meses, no hubo diferencia en el dolor del miembro fantasma, la sensación fantasma o el dolor del muñón entre las técnicas anestésicas para la amputación (24).

También se ha estudiado la eficacia de una técnica de la analgesia regional, mediante la infusión continua de un anestésico local a través de un catéter colocado en el momento de la amputación a nivel del en el nervio ciático o tibial, fue un estudio retrospectivo, fue realizado por Elizaga y colaboradores (25). En este estudio, la analgesia regional continua por infusión intraneural de anestésico local no logró disminuir los requisitos analgésicos sistémicos ni reducir la incidencia de dolor fantasma en comparación con la analgesia opioide estándar (25).

Un estudio retrospectivo publicado en el año 2018 (28), evaluó la la eficacia de la analgesia preventiva para la prevención del dolor del miembro fantasma. Para determinar qué factores preoperatorios podrían afectar el desarrollo del dolor del miembro fantasma, realizaron un análisis univariante y posterior a ello, un análisis de regresión multivariante. Los resultados publicados incluyen que la incidencia de dolor en las extremidades fantasma fue del 50%, sin tener diferencia entre los grupos en los tipos de anestesia y los niveles de dolor posoperatorio. La regresión logística multivariante, indicó como posibles factores de confusión la diabetes mellitus y el uso de antiinflamatorios no esteroides en el perioperatorio, y lo describieron como factor independiente asociado con el desarrollo de dolor en el miembro fantasma (28).

Otro estudio prospectivo aleatorizado que compara la analgesia perineural intraoperatoria y epidural preoperatoria para la prevención del dolor postoperatorio del muñón y del miembro fantasma después de una amputación mayor (31), el cual fue realizado de manera aleatorizada

con 30 pacientes sometidos a amputación de miembro inferiores bajo anestesia general, de los cuales a 14 pacientes se les inició analgesia epidural preventiva con una mezcla de bupivacaína más morfina en infusión continua desde 24 horas previas al procedimiento hasta 3 días postoperatorio, y a los otros 16 pacientes restantes se les colocó un catéter perineural y se inició infusión de bupivacaína desde el intraoperatorio hasta tres días postoperatorio. En este estudio, se evidenció que la analgesia peridural con anestésico local y opioide hidrofílico proporciona un mejor alivio del dolor del muñón postoperatorio agudo y una menor incidencia de dolor miembro fantasma a los 3 días, 6 y 12 meses postoperatorio, sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa para apoyar su superioridad (31).

Se encontró una cohorte retrospectiva, cuyo objetivo también era evaluar los efectos de la anestesia epidural, espinal y general sobre el dolor después de amputación de una extremidad (33). Mediante una encuesta realizada a 150 pacientes entre el primer y el mes 24 del postoperatorio de amputación de miembro inferior. Los pacientes recibieron anestesia epidural, espinal o general para su amputación. Se utilizaron preguntas estandarizadas para evaluar el dolor del muñón, la sensación fantasma, y dolor en el miembro fantasma antes y después de la operación. La intensidad del dolor se evaluó mediante una calificación verbal, escala de 0 a 10. Después de la entrevista, se evaluó la historia clínica y el registro anestésico de cada paciente, concluyendo que, los pacientes que habían recibido anestesia epidural y aquellos que habían recibido anestesia raquídea recordaron significativamente menos dolor en la semana posterior a la cirugía ( $P < 0.05$ ) (33). Sin embargo, después de un promedio de 14 meses, no hubo diferencia en el dolor del muñón, la sensación del miembro fantasma o el dolor del miembro fantasma entre los pacientes quienes recibieron anestesia epidural, quienes recibieron anestesia espinal y quienes recibieron general anestesia para su amputación (33).

A diferencia de los estudios previamente expuestos, Ugur y colaboradores, realizaron otro estudio retrospectivo para evaluar los efectos del tipo de anestesia sobre el dolor o la sensación fantasma, recolectando un total de 40 pacientes llevado a amputación de miembro inferior (26). Las incidencias de dolor fantasma se definieron como 33% en el grupo de anestesia espinal y 65% en el grupo de anestesia general y la diferencia fue estadísticamente significativa y concluyeron que, la incidencia del dolor fantasma fue menor en los amputados tratados con anestesia espinal (26).

## **8. Discusión**

Esta revisión sistemática de la literatura, responde parcialmente nuestros objetivos, ya que aunque se logró encontrar los resultados primarios, ningún artículo aportó datos de sus pacientes donde pudiera ser respondida los resultados secundarios inicialmente propuestos en nuestro protocolo. Los artículos incluidos en nuestra revisión son heterogéneos en las intervenciones que evalúan, las dosis que administran de los diferentes medicamentos y los controles que usan para comparar cada tipo de estudio, las características demográficas entre la población estudiada y las causas de amputación (enfermedad oclusiva vascular, cáncer, infección, y trauma) son similares en los estudios.

Como se expresa en la Tabla 2, todos los artículos recolectados en esta revisión sistemática de la literatura son heterogéneos por el tipo de población incluida y las intervenciones y controles evaluados.

Hemos evidenciado, que en la práctica clínica, la elección del procedimiento anestésico depende de múltiples factores en los que se incluyen; el estado general del paciente, la localización de la intervención quirúrgica, antecedentes alérgicos y la voluntad del paciente (8), siendo en la mayoría de los casos utilizadas técnicas regionales y neuroaxiales como manejo anestésico o manejo analgésico adyuvante ( 25, 26, 27, 28, 33).

La fisiopatología de la formación del dolor de miembro fantasma, involucra tres distintos sistemas(6). A nivel supraespinal, el mecanismo que se encuentra relacionado con la aparición de dolor de miembro fantasma, involucra una reorganización de la corteza somatosensorial que rodea el área representante de la extremidad perdida (3), y a nivel espinal, se describen cambios conformacionales (3) secundarios a la disminución de secreción de neurotransmisores inhibitorios, lo que conlleva a aumento en la actividad autónoma en esta área, generando descargas y estímulos eléctricos son dolorosos (6). Durante las técnicas anestésicas, un medicamento descrito que podría modificar estos dos niveles de alteración es la ketamina (22), ya que se plantea, que por sus propiedades neuromoduladoras y antagonistas del receptor NMDA (6), podría disminuir y modular la intensidad de transmisión del estímulo doloroso (22). Sin embargo, en el artículo publicado por Wilson y colaboradores, no hubo diferencia en la incidencia de aparición de miembro fantasma en los pacientes sometidos a anestesia epidural con ketamina a comparación de placebo.

A nivel periférico, las fibras aferentes del neuroma, desarrollan actividad ectópica mediada por catecolaminas, lo que produce un aumento en la actividad de canales de sodio y disminución de la actividad de canales de potasio, estimulando la despolarización neuronal (3). Los anestésicos locales, actúan inhibiendo los canales de sodio y por ende inhiben dicha despolarización celular, lo que frenaría la propagación del impulso, es por ello que, en la teoría, estos medicamentos podrían intervenir en la propagación del impulso, y por ende, prevenir la aparición de esta patología (10). Según se expuso previamente, 8 de los 10 artículos que incluyeron dentro de sus intervenciones una técnica de infusión continua de anestésico local, por vía epidural, espinal y perineural, no encontraron diferencias en la incidencia de presentación de este síndrome desde los 12 y hasta 24 meses de seguimiento.

Por otro lado, el artículo prospectivo publicado por Borghi y colaboradores, evidenció una disminución no significativa en la incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma en los pacientes a los cuales se les administró una infusión de anestésico local, siendo este la ropivacaína 0.5% administrada por catéter perineural a nivel ciático y/o poplíteo, mostró resultados a favor de la infusión perineural, no estadísticamente significativa (23), sin embargo, llama la atención el uso prolongado de bombas de infusión elastoméricas perineurales a estos pacientes, ya que describen una media de aplicación de anestésico local por infusión continua hasta de 30 días (23). Durante la revisión realizada, ningún otro estudio administró anestesia local por tiempo simulador y es posible que este tiempo de intervención haya influido en los resultados finales. Aunque no está reportado en el artículo, también es

posible que estos pacientes presentaran prolongación en su rehabilitación física, por el bloqueo tanto sensitivo como motor secundario a la infusión continua del medicamento

A diferencia de los demás ensayos, Ugur y colaboradores, lograron demostrar en su estudio retrospectivo, una menor incidencia de dolor de miembro fantasma en el grupo llevado a la intervención quirúrgica bajo anestesia espinal respecto a el grupo de anestesia general, con una diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en un periodo de seguimiento de 18 meses (26). Se ha propuesto, que los bloqueos simpaticolíticos pueden reducir dolor neuropático en amputados que experimentan dolor fantasma (5). Sin embargo, llama la atención, que los investigadores describen, que más del 50% de los pacientes que reportó de manera telefónica tener síntomas relacionados con la aparición de miembro fantasma, no consultó a un médico para iniciar tratamiento del mismo (26). Refieren que, algunos de los pacientes declararon temor y timidez para reconocerlo, incluso describen que algunos pacientes ni siquiera expresaron su dolor a sus familiares más cercanos (26). Esta baja tasa de expresión sobre su sintomatología, podría explicar la diferencia de los resultados favorables de este artículo respecto a la administración de anestésico local por vía espinal, que no fueron evidenciados en otros estudios.

Los resultados de nuestra revisión sistemática de la literatura, fueron similares a la revisión realizada por Bosanquet y colaboradores en el 2015 (34). El objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis fue evaluar los efectos del uso de un catéter perineural colocado intraoperatoriamente con una infusión de anestésico local posoperatorio sobre los resultados inmediatos y a largo plazo después de la amputación de un miembro inferior (34). En total, incluyeron siete estudios que informaron sobre 416 pacientes sometidos a amputación de miembros inferiores, concluyendo que el uso de catéter perineural e infusión continua de anestésico local redujo el consumo de opioides postoperatorios (34). Sin embargo, no influyó en la incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma (34).

## 9. Conclusión

Nuestra revisión sistemática consistió en una revisión exploratoria de la literatura, en búsqueda de la posible disminución en la incidencia de presentación del síndrome de dolor en miembro fantasma entre las diferentes técnicas anestésicas en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores como resultado primario. Encontramos, según los resultados previamente expuestos, que los pacientes expuestos a anestesia espinal, anestesia epidural y bloqueo de miembro periférico, tienen mejor puntaje en escalas de dolor en las primeras horas del posoperatorio, sin embargo, dichos beneficios fueron indiferentes entre las técnicas anestésicas luego de 12 meses de seguimiento. Respecto al único artículo que encontró diferencias significativas entre estas técnicas, encontramos un posible sesgo en el diagnóstico de este síndrome, ya que, como se expuso previamente, más del 50% de los pacientes que lo presentaron, no acudieron a la consulta de seguimiento a pesar de la sintomatología. Se plantea como posible futura investigación la siguiente pregunta: ¿Los pacientes sometidos a amputación de extremidad inferior bajo anestesia espinal, epidural o raquídea tienen menos consumo de opioides en los primeros días de postoperatorio?. Esta

revisión sistemática de la literatura, responde parcialmente nuestros objetivos, ya que aunque se logró encontrar los resultados primarios, ningún artículo aportó datos de sus pacientes donde pudiera ser respondida los resultados secundarios inicialmente propuestos en nuestro protocolo.

Al realizar esta revisión sistemática de la literatura, nuestra hipótesis planteaba que, al realizar un manejo multimodal de dolor en el perioperatorio de los pacientes llevados a amputación de extremidades, se podría impactar en la incidencia de aparición de dolor de miembro fantasma mediante los mecanismo fisiopatológicos expresados previamente. Como hemos mencionado anteriormente, esta patología tiene un gran impacto en el cambio de calidad de vida de los pacientes tanto a nivel social como económico. Es por ello que, pesar que los resultados de nuestra revisión, no evidencian disminución de dicho síndrome en el seguimiento a largo plazo en los pacientes a los cuales se les aplicaron diferentes técnicas anestésicas y analgésicas, si fue posible evidenciar, según lo reportado en nuestros resultados, una disminución en las escalas de dolor agudo en el postoperatorio inmediato, y es posible que ello impacte sobre la motivación del paciente en su pronta recuperación. Consideramos que este trabajo, abre las puertas a que se considere la posibilidad de crear protocolos de atención multidisciplinaria en estos pacientes, donde pueda existir un grupo de profesionales, cuyo objetivo sea brindarles el apoyo oportuno a estos pacientes, con el fin de acelerar su recuperación tanto física como emocional.

## **10. Consideraciones éticas**

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 (19).

La presente investigación está clasificada dentro de la categoría: Revisión sistemática de la literatura, en la cual no se manipularon datos personales de los pacientes. Se incluyeron datos públicos tales como; sexo, raza, edad y nacionalidad.

El movimiento de los artículos, las tablas y bases de datos realizadas, se realizó por medio de los correos institucionales universitarios de los dos investigadores principales y los dos tutores.

Se limitó el acceso a los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (20). Según la resolución previamente mencionada, el riesgo de nuestra investigación es grado I: proyecto sin riesgo, ya que no tuvimos contacto con paciente (20). Esta revisión sistemática no requirió realización ni diligenciamiento de consentimiento informado.

La titularidad, los resultados y los productos que puedan surgir de nuestro proyecto de investigación, hacen parte de los dos investigadores principales; Estudiantes de Anestesiología, programa Hospital Occidente de Kennedy de la Universidad del Rosario: María Paula Moreno Knudsen y Edwin Eduardo Clavijo Zuleta. Los tutores de nuestra investigación son: Asesor clínico o temático: Dr. Geovanny Rodríguez Sánchez y Asesor metodológico: Dra. Ana María Barragán.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados, siempre y cuando sean requeridos para índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

## **11. Conflictos de interés**

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## 12. Referencia

1. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN. Phantom Limb Pain: A Systematic Neuroanatomical-Based Review of Pharmacologic Treatment: Neuroanatomical-Based Review of Pharmacologic Treatment of Phantom Limb Pain. *Pain Med.* febrero de 2014;15(2):292-305.
2. Ahuja V, Thapa D, Ghai B. Strategies for prevention of lower limb post-amputation pain: A clinical narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* diciembre de 2018;34(4):439-49.
3. Cohen S, Hsu Eugene. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J Pain Res.* febrero de 2013;121.
4. Ong BY, Arneja A, Ong EW. Effects of anesthesia on pain after lower-limb amputation. *J Clin Anesth.* diciembre de 2006;18(8):600-4
5. Noguchi S, Saito J, Nakai K, Kitayama M, Hirota K. Factors affecting phantom limb pain in patients undergoing amputation: retrospective study. *J Anesth.* abril de 2019;33(2):216-20
6. Malavera Angarita MA, Carrillo Villa S, Gomezese Ribero OF, García RG, Silva Sieger FA. Fisiopatología y tratamiento del dolor de miembro fantasma. *Rev Colomb Anesthesiol.* enero de 2014;42(1):40-6
7. Subedi B, Grossberg GT. Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches. *Pain Res Treat.* 2011;2011:1-8
8. Wahal C, Kumar A, Pyati S. Advances in regional anaesthesia: A review of current practice, newer techniques and outcomes. *Indian J Anaesth.* 2018;62(2):94
9. Liu SS, Strodbeck WM, Richman JM, Wu CL. A Comparison of Regional Versus General Anesthesia for Ambulatory Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* diciembre de 2005;1634-42
10. Miller RD, Cohen N. Miller Anestesia. Octava edición. Vol. I. España: Elsevier; 2016. 1685-1715 p.
11. Pérez FAS, Sánchez GR. Realización de bloqueos de nervio periférico. *Rev Colomb Anesthesiol.* agosto de 2011;39(3):387-402.
12. Luo Y, Anderson TA. Phantom Limb Pain: A Review. *Int Anesthesiol Clin.* 2016;54(2):121-39
13. Lugo LH. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y

la rehabilitación integral. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias; 2015.

14. Noguchi S, Saito J, Nakai K, Kitayama M, Hirota K. Factors affecting phantom limb pain in patients undergoing amputation: retrospective study. *J Anesth*. abril de 2019;33(2):216-20.
15. H, Kontinen V, Hamunen K. Efficacy and safety of epidural, continuous perineural infusion and adjuvant analgesics for acute postoperative pain after major limb amputation – a systematic review. *Scand J Pain*. 26 de enero de 2018;18(1):3-17.
16. Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Med Res Methodol* ,Diciembre de 2018 [citado 12 de mayo de 2019];18(1).
17. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-
18. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' Guides to the Medical Literature. II How to use an article about Therapy or Prevention. *JAMA*. 1994;271(1):59–63
19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley Online Library; 2008.
20. 64ª Asamblea General de la Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.
21. Ministerio de Salud, República de Colombia. Resolución número 8430 de 1993. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993.
22. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain*. 2008;135(1-2):108-18.
23. Borghi B, D'Addabbo M, White PF, Gallerani P, Toccaceli L, Raffaelli W, et al. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: The effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;111(5):1308-15.
24. Sahin SH, Colak A, Arar C, Tutunculer E, Sut N, Yilmaz B, et al. A Retrospective Trial Comparing the Effects of Different Anesthetic Techniques on Phantom Pain After Lower Limb Amputation. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. 2011;72(3):127-37.

25. Elizaga AM SD Sharar SR, Edwards WT, Hansen ST. Continuous regional analgesia by intraneural block: effect on postoperative opioid requirements and phantom limb pain following amputation. *Journal of rehabilitation research and development*. 1994.
26. Ugur F, Esmoğlu A, Akin A, Ors S, Aydoğan H, Gulcu N, et al. Does spinal anesthesia decrease the incidence of phantom pain? *The Pain Clinic*. abril de 2006;18(2):187-93.
27. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *Journal of Neuroscience*. 1997;17(14):5503-8.
28. Noguchi S, Saito J, Nakai K, Kitayama M, Hirota K. Factors affecting phantom limb pain in patients undergoing amputation: retrospective study. *Journal of Anesthesia*. abril de 2019;33(2):216-20.
29. Bosanquet DC, Ambler GK, Waldron C-A, Thomas-Jones E, Brookes-Howell L, Kelson M, et al. Perineural local anaesthetic catheter after major lower limb amputation trial (PLACEMENT): Study protocol for a randomised controlled pilot study. *Trials* [Internet]. 2017;18(1).
30. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Krøner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *The Lancet*. noviembre de 1997;350(9088):1353-7.
31. Lambert A. Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. julio de 2001;26(4):316-21.
32. Hammouda GE ZH Farid AM, Elrahmawy GF, Shalaby SY. Spinal bupivacaine-dexmedetomidine for lower limb amputation surgery: possible effects on early stump pain and phantom pain. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2017.
33. Ong BY, Arneja A, Ong EW. Effects of anesthesia on pain after lower-limb amputation. *Journal of Clinical Anesthesia*. diciembre de 2006;18(8):600-4.
34. Bosanquet DC, Glasbey JCD, Stimpson A, Williams IM, Twine CP. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Perineural Local Anaesthetic Catheters after Major Lower Limb Amputation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50(2):241-9.

### **13. Anexos**

*Anexo 1. Formato de aval de tutores temáticos y metodológico firmado*

*Anexo 2. Tabla de extracción de datos*

*Anexo 3. Tabla de artículos excluidos*