

Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento

RESUMEN

El dolor del miembro fantasma es una complicación frecuente después de la amputación de un miembro, su fisiopatología es compleja e incluye cambios en el nervio periférico, los ganglios de la raíz dorsal, la médula espinal y la corteza cerebral. Consideramos que el equipo multidisciplinario que trata a los pacientes con amputación debe tener los conocimientos básicos para el tratamiento de esta complicación. Aunque existen varios tratamientos, sólo unos pocos tienen estudios de buena calidad para apoyar su uso. Se presenta una breve revisión de la fisiopatología, así como algunos de los tratamientos que se utilizan en el tratamiento.

Palabra clave: miembro fantasma.

Julio César Villaseñor Moreno¹
Víctor Hugo Escobar Reyes²
Ángel Oscar Sánchez Ortiz³
Iván José Quintero Gómez⁴

^{1,2} Médico Residente Servicio Medicina Física y Rehabilitación.

³ Titular del Curso de Medicina Física y Rehabilitación.

⁴ Encargado Jefatura del Servicio Medicina Física y Rehabilitación Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, México, DF.

Phantom limb pain: pathophysiology and treatment

ABSTRACT

Phantom limb pain is a common complication after amputation of a limb, its pathophysiology is complex and includes changes in the peripheral nerve, the dorsal root ganglia, spinal cord and cerebral cortex. We consider that the multidisciplinary team that treats patients with amputation should have the basic knowledge for the treatment of this complication. Although there are several treatments, just a few have good quality studies to support its use. We present a brief review of the pathophysiology as well as some of the treatments used in their manage.

Keyword: Phantom limb.

Recibido: octubre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Dr. Julio César Villaseñor Moreno
Hospital Regional 1o de Octubre
Avenida IPN No. 1669, Colonia Magdalena de las Salinas
CP 07760, México, D.F.
Tel: 01 (55) 51415300 Ext. 16605
morfeopc1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Villaseñor Moreno JC, Escobar Reyes VH, Sánchez Ortiz AO, Quintero Gómez JJ. Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento. Rev Esp Med Quir 2014;19:62-68.

El manejo del paciente amputado es complejo. Después de la intervención quirúrgica abarca la evaluación posoperatoria, la educación del paciente, el programa de terapia preprotésico, los cuidados de la herida, el manejo del dolor, los cuidados del miembro no amputado, la valoración cardiovascular de los requerimientos energéticos para el uso de la prótesis, el diseño y los componentes de la prótesis, el entrenamiento protésico y las complicaciones del uso de la prótesis.¹ El dolor del miembro fantasma es una complicación frecuente en los pacientes amputados. Brindamos una revisión sobre la fisiopatología y el tratamiento de esta afección.

Amputación proviene del latín *amputāre* y significa cortar y separar, enteramente del cuerpo, un miembro o una porción de él.² En Estados Unidos se realizan 185,000 amputaciones de miembros pélvicos o torácicos cada año; 82% corresponden a enfermedades vasculares, a traumatismos 16.4%, cáncer 0.9% y anomalías congénitas 0.8%.³ En nuestro país los datos estadísticos son escasos, en un año se amputan 75 mil extremidades inferiores y de estas 70% son ocasionadas por infecciones en pacientes diabéticos.⁴ El dolor en el miembro fantasma es una complicación frecuente posterior a la amputación de una extremidad. El 95% de los pacientes amputados reportan experimentar dolor en las primeras semanas posteriores a la amputación, el dolor en el miembro fantasma se presenta hasta en 79.9% de estos pacientes, una gran proporción reportan un dolor de intensidad severa, incluso después de un año de la amputación.³ El 18% de los pacientes con dolor en el miembro fantasma refieren no poder participar en actividades laborales, 33.5% reportan interferir con su capacidad de trabajo, 82% con trastornos del sueño, 45% en sus actividades de la vida diaria.⁵

Definición de dolor fantasma

Es fundamental distinguir los distintos tipos de dolor que puede tener el paciente amputado. Dolor en el miembro residual, es aquel que se origina en el segmento no amputado, puede ser ocasionado por dolor propio de la cirugía, dolor similar al dolor regional complejo, neuroma, infecciones, complicaciones vasculares, dolor muscular, etc. Sensación fantasma es la percepción no dolorosa del segmento amputado. El dolor fantasma (DF) es la percepción dolorosa que se origina en el área correspondiente al segmento amputado y que se genera después de una amputación. El diagnóstico de DF debe excluir la presencia de dolor en el miembro residual y la sensación fantasma, el tratamiento de estas entidades es diferente.⁶⁻⁹

Síntomas asociados con el dolor fantasma

El DF ha sido descrito como sensación de hormigueo, alfileres, agujas; punzante, con ardor, opresión, descarga eléctrica, calambres, trituration, picazón, dolor similar al descrito antes de la amputación, con una intensidad entre 2.7 y 7.7 en la escala visual análoga (EVA) de 10 cm.¹⁰ Su localización más frecuente es en las partes distales, dedos y palmas en extremidades superiores, planta, empeine y tobillo en las extremidades inferiores.¹¹ La presentación clínica del paciente con DF es variada, esta presentación heterogénea en los síntomas puede estar asociada con los distintos mecanismos productores de esta enfermedad. El 84% de los pacientes amputados con DF lo reporta durante un día por semana, con una duración de 6 a 10 horas al día, con una intensidad de 3 a 8 en EVA.¹² En 49 a 63% de los pacientes amputados aparece un fenómeno descrito como "telescópico".¹³ En el fenómeno telescópico la porción proximal del miembro fantasma se percibe como faltante o encogida, por lo que la porción más distal del

miembro fantasma se percibe como flotando cerca o dentro del muñón.¹⁴ Se ha propuesto que el fenómeno telescópico se origina por la mayor representación cortical del segmento distal en relación a los segmentos más proximales.¹⁵ El fenómeno telescópico está relacionado con una mayor presencia de dolor en el miembro fantasma.¹⁴

Mecanismos productores de dolor fantasma

No existe un mecanismo que explique satisfactoriamente al dolor fantasma, los diversos modelos explicativos están basados en alteraciones en los nervios periféricos, el ganglio de la raíz dorsal, la medula espinal y la corteza cerebral.¹⁶

Nervios periféricos y ganglio de la raíz dorsal

El DF es más frecuente en aquellos pacientes que presentan dolor de larga evolución.¹⁷ Durante una amputación los nervios periféricos son lesionados, esto resulta en la disrupción del patrón normal de impulsos aferentes a la médula espinal seguida de un proceso de pérdida de las aferencias; esto es, la eliminación o interrupción de los impulsos nerviosos sensitivos al destruirse o lesionarse las fibras nerviosas. Es frecuente la formación de neuromas en el miembro residual, se sabe de la participación de los neuromas en el dolor originado en el miembro residual; por otro lado, los neuromas también podrían tener una participación importante en el desarrollo de dolor en el miembro fantasma, se cree que la sobre regulación de canales de sodio (Na) en el neuroma incrementa la sensibilización a los estímulos, así como la actividad aferente hacia la corteza cerebral que es interpretada como estímulos del segmento amputado.^{10,18-20}

Medula espinal

Los axones proximales del nervio segmentado ubicado en la medula espinal forman brotes y a

su vez conexiones con neuronas aledañas en la medula espinal, con un aumento en los niveles de sustancia P y bradicininas que generan un fenómeno de aumento de la señalización de los estímulos en la medula espinal, así como hiperexcitabilidad, todo esto es descrito como el fenómeno de sensibilización central.¹⁶

Corteza cerebral

Los cambios en la representación de la corteza cerebral se han asociado como generadores de dolor fantasma (DF).¹⁶ El DF se encuentra relacionado a cambios en la representación cortical de la extremidad amputada, con aparición del dolor secundario a la neuroplasticidad en la zona que perdió las aferencias del segmento amputado, tanto en la corteza somato sensorial como en la corteza motora.^{21,22} La restitución de este patrón de neuroplasticidad se postula como un mecanismo para el tratamiento del DF.²³ El entrenamiento con espejo es una modalidad terapéutica utilizada en el DF y se piensa que revierte los cambios en la reorganización cortical relacionados con el DF.¹⁴ Observar el movimiento de la propia mano en un espejo evoca actividad cortical sensitiva y motora en el área de la corteza contralateral a la mano que es percibida en el espejo, además de activación similar en el hemisferio contralateral a la mano que se está moviendo.²⁴

Tratamiento del dolor fantasma

Existen diversas modalidades para el tratamiento del dolor fantasma pero aún no existen guías para el manejo de esta entidad, por lo que su tratamiento debe ser multidisciplinario e individualizado.

Analgesia y anestesia preventiva

El dolor preoperatorio es un factor de riesgo para el desarrollo de DF.²⁵ La analgesia regional conti-

nua preoperatoria se ha utilizado para prevenir el desarrollo de dolor fantasma aunque su eficacia aún no se determina.^{26,27} Se han utilizado anestésicos epidurales, locales, bloqueos regionales, así como bombas de infusión antes, durante y después del procedimiento de amputación, en un intento de bloquear los estímulos dolorosos procedentes del muñón, que generarían cambios a nivel central que desarrollarían dolor. En un reporte de caso en un paciente con una amputación por debajo de la rodilla con dolor de miembro fantasma, que posteriormente fue intervenido nuevamente requiriendo una nueva amputación por arriba de la rodilla, la infusión local sobre el nervio ciático de clonidina y bupivacaina mediante un catéter perineural, disminuyó los requerimientos de medicamento para el manejo del dolor posoperatorio, no se reportó dolor fantasma en los 12 meses subsecuentes aunque sí hubo dolor en la extremidad antes de ser amputada.²⁸ En un estudio retrospectivo donde se compararon distintas técnicas anestésicas como anestesia general, anestesia espinal, anestesia epidural y bloqueos de nervios periféricos, la principal causa de amputación fue por enfermedad vascular periférica; de este grupo los pacientes que recibieron un bloqueo de nervio periférico o anestesia epidural percibieron menos dolor en las semanas subsecuentes. Durante el seguimiento posterior a los 12 meses no hubo diferencias en la presentación de dolor del miembro fantasma o dolor del miembro residual.²⁹

Paracetamol y antiinflamatorios no esteroides

Son el grupo de medicamentos, junto con los opioides, más utilizado en el manejo del DF. Al observar los posibles mecanismos generadores de este tipo de dolor no son una opción que aparentemente parezca viable. En una encuesta realizada a un grupo de pacientes amputados con dolor fantasma se observa alta frecuencia en la prescripción; sin embargo, sus resultados son poco satisfactorios para los pacientes.³⁰

Tramadol y opioides

Los opioides actúan sobre receptores centrales y periféricos modulando la respuesta al dolor sin afectar las modalidades sensitivas. El uso de opioides en el manejo del dolor neuropático es controvertido; sin embargo, su utilidad en pacientes con DF se apoya en estudios que han arrojado resultados favorables. En una muestra con escasos pacientes con DF la aplicación de sulfato de morfina contra placebo mostró resultados favorables en la disminución del dolor; en ese mismo estudio se realizaron estudios de imagen para observar fenómenos de reorganización cortical, los cuales se observaron disminuidos en la muestra de pacientes estudiados.³¹ El uso de opioides para el manejo de pacientes con dolor fantasma ha sido reportado por los pacientes como satisfactorio.³⁰ El tramadol ha mostrado resultados satisfactorios en el manejo con dolor fantasma.^{32,33}

Antidepresivos

Una dosis promedio de 56 mg cada 24 horas de amitriptilina, en un pequeño estudio no aleatorizado, mostró disminución del dolor.³² En otro estudio la administración de amitriptilina en dosis progresivas hasta 125 mg/día no mostró alivio del DF.³⁴ Una revisión sistemática reportó que el uso de amitriptilina no es efectiva para el manejo del DF.³⁵ Otros antidepresivos han sido menos estudiados. Existe un reporte donde el tratamiento con duloxetina y pregabalina fue efectivo en el manejo del DF.³⁶ Milnacipram también cuenta con un reporte de caso en un paciente con DF refractario al tratamiento con tramadol.³⁷

Anticonvulsivos

Pregabalina y gabapentina son anticonvulsivantes que inhiben la entrada de calcio a la célula inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores y la hiperexcitabilidad neuronal se

encuentra relacionada con el dolor neuropático.³⁸ En un estudio realizado en 2002 se observó una disminución significativa del dolor, medido con EVA, comparando gabapentina 2.4 g/día contra placebo al cabo de 6 semanas de tratamiento en una población de pacientes con DF crónico.³⁹ En dicho estudio no hubo cambios en el índice de Barthel ni en la escala de depresión entre el grupo tratado con gabapentina y el de placebo. Posteriormente, en el 2012, se realizó una revisión sistemática para evaluar la efectividad de la gabapentina en pacientes con DF. En los estudios incluidos se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la disminución del dolor al comparar el efecto de la gabapentina contra el placebo; sin embargo, pese a la heterogeneidad de los estudios son necesarios más estudios para comprobar su efectividad.⁴⁰ Spiegel y sus colaboradores realizaron el reporte de un caso de DF crónico posamputación, de origen vascular, con una buena respuesta al tratamiento con pregabalina, 50 mg incrementando la dosis hasta 300 mg y duloxetine 30 mg.³⁶ Pese a que hay estudios que demuestran la efectividad de la gabapentina y de la pregabalina en el manejo del paciente dolor posquirúrgico^{41,42} no existe suficiente información sobre su papel en el DF.

Calcitonina

El efecto analgésico de la calcitonina fue descrito por primera vez cuando se usó en pacientes con enfermedad ósea de Paget; se observó un descenso en el dolor antes de que el efecto de la hormona en el metabolismo óseo se hiciera presente. Los receptores a calcitonina han sido encontrados en neuronas serotoninérgicas ubicadas en estructuras cerebrales relacionadas con las vías del dolor, tálamo, sustancia periacueductal y núcleos del rafe y médula espinal.^{43,44} En un estudio realizado en 1992, en el que se realizó la infusión de 200 UI de calcitonina en 24 horas a un grupo y placebo a otro de pacientes amputados con DF de 0-7 días después de la amputación, se observó una dismi-

nución en la intensidad del dolor en los pacientes a quienes se les administró calcitonina comparada con placebo, sin requerir una segunda dosis.⁴⁵ Posteriormente, en 2008, se realizó otro estudio en el que se evaluaron los efectos de la ketamina, con y sin calcitonina, en el manejo de pacientes con DF crónico sin encontrar diferencias significativas.⁴⁶

Antagonistas de los receptores NMDA

Los receptores N-metil-D-aspartato juegan un papel importante en la plasticidad sináptica y están muy relacionados con la facilitación de procesos de dolor. Los antagonistas del receptor NMDA, como su nombre lo indica, son antagonistas no competitivos del receptor, evitando de este modo la transmisión de la señal mediada por glutamato, principal activador de señales excitatorias en el ganglio de la raíz dorsal.⁴⁷ Los antagonistas del receptor NMDA: memantina, dextrometorfano y ketamina, han sido utilizados en varios estudios como fármacos para el manejo del DF. En distintos estudios en los que se ha utilizado memantina no se ha observado una disminución significativa del dolor en pacientes con amputación traumática y dolor crónico.⁴⁸⁻⁵⁰ En un estudio realizado con pacientes amputados por cáncer se encontró una disminución de 50% del dolor 10 días después del tratamiento con dosis de 120 mg y 180 mg de dextrometorfano comparado con placebo.⁵¹ La infusión intravenosa de 0.5 mg/kg de ketamina ha demostrado disminuir significativamente el dolor en pacientes con DF crónico, principalmente de causa maligna, comparada con placebo.⁵² Un estudio mostró disminución mayor a 50% del dolor en pacientes con DF crónico con el uso de ketamina sola (0.4 mg/kg) y combinada con calcitonina.⁴⁶

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)

Es una modalidad no farmacológica con escasas contraindicaciones. Una revisión Cochrane

realizada en 2010 reportó que no se cuenta con estudios para valorar su efectividad en del DF.⁵³ Un estudio con un pequeño número de pacientes, con una dosis diaria de 30 a 60 minutos, reportó disminución del dolor según una escala numérica de calificación.⁵⁴

CONCLUSIÓN

El dolor fantasma es una complicación frecuente después de la amputación de una extremidad. Su manejo debe formar parte integral del programa de rehabilitación del paciente. Cada vez se cuenta con mayor información sobre su fisiopatología y, aunque existen diversas modalidades para su tratamiento, aún falta definir la efectividad en ensayos clínicos bien diseñados.

REFERENCIAS

1. Uustal H. Prosthetic rehabilitation issues in the diabetic and dysvascular amputee. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009;20:689-703.
2. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española 2001. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html>.
3. Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ. Limb amputation and limb deficiency: epidemiology and recent trends in the United States. *South Med J* 2002;95:875-83.
4. Guía de Práctica Clínica. Rehabilitación del paciente adulto amputado de extremidad inferior por Diabetes Mellitus, en el segundo y tercer nivel de atención. 2002.
5. Sherman RA, Arena JG. Phantom limb pain: mechanisms, incidence, and treatment. *Crit Rev Phys Rehab* 1992;4:26.
6. Andreas Kopf, Nilesh B. Patel. Appendix: Glossary. In: Pain IAFSTO, editor. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings*. 1 ed. Seattle: International Association for the Study of Pain, 2010. p.368.
7. Hill. A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:125-42.
8. Clarke C, Lindsay DR, Pyati S, Buchheit T. Residual limb pain is not a diagnosis: a proposed algorithm to classify postamputation pain. *Clin J Pain* 2013;29:551-62.
9. Villaseñor-Moreno JC Escobar-Reyes VH, De la Lanza-Andrade LP, Guizar-Ramírez BI. Síndrome de dolor miofascial. *Epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. *Rev Esp Med Quir* 2013;18:148-57.
10. Richardson C. Phantom Limb Pain; Prevalence, Mechanisms and Associated Factors. En: Murray C, editor. *Amputation, Prosthesis Use, and Phantom Limb Pain An Interdisciplinary Perspective*. 1 ed: Springer; 2010. p. 137 - 56.
11. 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.
12. Whyte AS, Niven CA. Variation in phantom limb pain: results of a diary study. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:947-53.
13. Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Review Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain Res Rev* 2007;54:219-32.
14. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006;7:873-81.
15. Ramachandran VS. The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain Res Rev* 1998;121:1603-30.
16. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat* 2011.
17. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000;87:33-41.
18. Shankar H. Ultrasound-guided sciatic neuroma block for treatment of intractable stump pain. *J Clin Anesth* 2008;20:483-4.
19. Amir R, Devor M. Ongoing activity in neuroma afferents bearing retrograde sprouts. *Brain Res Rev* 1993;630:283-8.
20. Novakovic SD, Tzoumaka E, McGivern JG, Haraguchi M, Sangameswaran L, Gogas KR, Eglen RM, Hunter JC. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J Neurosci* 1998;18:2174-87.
21. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;8:482-4.
22. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 2001;15:3609-18.
23. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature* 1995;377:489-90.
24. Diers M, Christmann C, Koeppe C, Ruf M, Flor H. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain* 2010;149:296-304.
25. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997;72:393-405.
26. Borghi B, D'Addabbo M, White PF, Gallerani P, Toccaceli L, Raffaelli W, Tognù A, Fabbri N, Mercuri M. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extre-

- mity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesth Analg* 2010;111:1308-15.
27. Katz J. Prevention of phantom limb pain by regional anaesthesia. *Lancet* 1997;349:519-20.
 28. Madabhushi L, Reuben SS, Steinberg RB, Adesioye J. The efficacy of postoperative perineural infusion of bupivacaine and clonidine after lower extremity amputation in preventing phantom limb and stump pain. *J Clin Anesth* 2007;19:226-9.
 29. Sevtap H S, Alkin C, Cavidan A, Ebru T, Necdet S, Barış Y, Murat B. A Retrospective Trial Comparing the Effects of Different Anesthetic Techniques on Phantom Pain After Lower Limb Amputation. *Current Therapeutic Research* 2011;72:127-37.
 30. Hanley MA, Ehde DM, Campbell KM, Osborn B, Smith DG. Self-reported treatments used for lower-limb phantom pain: descriptive findings. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:270-7.
 31. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55.
 32. Wilder-Smith CH HL, Laurent S. Post amputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005;103:619-28.
 33. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-e88.
 34. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1-6.
 35. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med* 2007;9:36-41.
 36. Spiegel DR, Lappinen E, Gottlieb M. A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;33:228.e5-7.
 37. Chalana H. A case report of Milnacipran in phantom-limb pain. *Asian J Psychiatr* 2010;3:155-6.
 38. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clinical Pharmacokinetics* 2010;49:661-9.
 39. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in post amputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002;27:481-6.
 40. Abbass K. Efficacy of gabapentin for treatment of adults with phantom limb pain. *The Annals of Pharmacotherapy* 2012;46:1707-11.
 41. Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of post surgical pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010;11:2751-8.
 42. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia* 2012;115:428-42.
 43. Visser EJ. A review of calcitonin and its use in the treatment of acute pain. *Acute Pain*. 2005;7:185-9.
 44. Yu LC, Hou JF, Fu FH, Zhang YX. Roles of calcitonin gene-related peptide and its receptors in pain-related behavioral responses in the central nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009;33:1185-91.
 45. Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain* 1992;48:21-7.
 46. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björge S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesthesia & Analgesia* 2008;106:1265-73.
 47. De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007;21:85-98.
 48. Maier CDR, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;103:277-83.
 49. Schwenkreis PMC, Pleger B, Mansourian N, Dertwinkel R, Malin J-P. NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;108:179-84.
 50. Wiech KKR, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesthesia & Analgesia* 2004;98:408-13.
 51. Abraham RMN, Weinbroum A. Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Annals of Surgical Oncology* 2003;10:268-74.
 52. Nikolajsen LHC, 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.
 53. Mulvey MR BA, Johnson MI, Marchant PR. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12(5).
 54. Mulvey MRRH, Fawcner HJ, Hirst L, Neumann V, Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation for phantom pain and stump pain in adult amputees. *Pain Pract* 2013;13:289-96.