

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DOLOR DE
MIEMBRO FANTASMA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”**

PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:

MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

Ramírez Alva, Dámaris Milagros

ASESOR:

MSc. Pacheco Barrios, Kevin Arturo

CÓDIGO ORCID: 0000-0002-7166-2816

CAJAMARCA-PERÚ

2022

DEDICATORIA

A Dios, por su gracia, por su sabiduría y por su amor; a mi padre quien se convirtió en mi ángel, Félix Ramírez Cárdenas, por su confianza, por ser el inicio y la inspiración más grande de motivación para empezar mi carrera; a mi madre Paula Alva Bardales por su fortaleza, confianza, sacrificio, oraciones y por ser mi motivo de salir adelante y no desistir en el camino. A mis hermanos; Marcos y Julio por confiar en mí, por su paciencia y apoyo incondicional. A mi familia por su confianza y compañía en los momentos más difíciles que nos tocó vivir y a mis amigos con los que compartí grandes momentos en mi etapa universitaria y a aquellos que forman parte de mi vida desde hace mucho.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por nunca soltarme, a mi familia, mis padres y hermanos por ser mi soporte, por su constante ánimo y por ser mi motivo para salir adelante.

A mis maestros, quienes fueron un ejemplo a seguir en mi formación académica.

Al Dr. Kevin Pacheco Barrios, asesor de tesis, por el tiempo, enseñanzas, dedicación y paciencia en la elaboración del proyecto y ejecución de mi tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT.....	
I INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS	3
1.1.1 Definición y delimitación del problema	3
1.1.2 Formulación del problema	4
1.1.3 Justificación	4
1.1.4 Objetivos de la investigación	5
II BASES O MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 ANTECEDENTES.....	5
2.2 BASES TEÓRICAS.....	8
2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	16
2.4 HIPÓTESIS.....	16
III MATERIAL Y MÉTODOS	16
3.1 Pregunta PICO	16
3.2 Búsqueda de la literatura.....	17
3.3 Selección de los estudios.....	17
3.4 Extracción de datos	21
3.5 Evaluación de la Heterogeneidad.....	21
3.6 Evaluación y reporte de sesgos	21
3.7 Plan de análisis de datos (Metodología de revisión sistemática).....	22
3.8 Aspectos éticos.....	23
IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
V CONCLUSIONES.....	27
VI RECOMENDACIONES	28
VII FINANCIAMIENTO.....	28
VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
IX ANEXOS.....	31

RESUMEN

El dolor de miembro fantasma es el dolor percibido en la zona que ya no existe, es una secuela frecuente después de la amputación de alguna extremidad y se incluye dentro de un amplio espectro clínico y fenómeno post amputación; así también este fenómeno incluye la sensación de miembro fantasma y el dolor de miembro residual. Su prevalencia y factores de riesgo varían de acuerdo a los estudios realizados a lo largo del tiempo.

Objetivo: Determinar la epidemiología y los factores de riesgo asociados a dolor de miembro fantasma. **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda sistemática en 4 bases de datos: Medline a través de Pubmed, Embase, Web of Science y PsycINFO, se identificó todos los artículos publicados que cumplían con los criterios de elegibilidad; con dos revisores independientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad en la búsqueda, selección y extracción de los datos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó una herramienta diseñada para evaluar el riesgo de sesgo en estudios de prevalencia de Hoy et al. 2012. **Resultados:** Se incluyeron 36 estudios (n=18 360), la mayoría de los estudios fueron transversales y basados en instituciones de países de altos ingresos. La causa más frecuente de amputación fue la traumática seguida de la enfermedad vascular asociada a la diabetes mellitus. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes. La frecuencia de la PLP osciló entre el 0% y el 99%, la estimación conjunta fue del 65% (IC del 95%: 59-70%) con una alta heterogeneidad estadística entre estudios ($I^2=97%$). Los fenómenos asociados de sensación fantasma y de dolor de muñón se presentaron con frecuencia. No se encontró sesgo de publicación en el análisis.

Palabras clave: dolor de miembro fantasma, sensación de miembro fantasma, dolor de miembro residual o dolor de muñón.

ABSTRACT

Phantom limb pain is the pain perceived in the area that no longer exists, it is a frequent sequel after limb amputation and is included within a wide clinical spectrum and post-amputation phenomenon; this phenomenon also includes phantom limb sensation and residual limb pain. Its prevalence and risk factors differ according to studies conducted over time.

Objective: To determine the epidemiology and risk factors associated with phantom limb pain. **Materials and methods:** a systematic search was carried out in 4 databases: Medline through Pubmed, Embase, Web of Science and PsycINFO, identifying all published articles that met the inclusion criteria; with two independent reviewers who met the eligibility criteria in the search, selection and extraction of data. A tool designed to assess risk of bias in prevalence studies from Hoy et al. 2012 was used to assess risk of bias. **Results:** We included 36 studies (n=18 360), most of the studies were cross-sectional and institution-based from high income countries. The most common amputation cause was vascular disease associate with diabetes mellitus. The most frequent comorbidity was diabetes. The frequency of PLP ranged from 0% to 99%, the pooled estimate was 65% (95% CI: 59-70%) with high statistical between-studies heterogeneity (I²=97%). The associated phenomena of phantom sensation and stump pain occurred frequently. No publication bias was found in the analysis.

Keywords: phantom limb pain, phantom limb sensation, residual limb pain or stump pain.

I INTRODUCCIÓN

En los Estados Unidos (EE. UU.), Se realizan de 30.000 a 40.000 amputaciones cada año. Las etiologías de las amputaciones incluyen enfermedades vasculares, traumatismos graves, tumores e infecciones. El dolor de miembro fantasma es la secuela más frecuente de una amputación.(1)

El dolor de miembro fantasma es un tipo de dolor neuropático descrito desde hace muchos años. La primera descripción médica sobre las sensaciones de un miembro después de una amputación fue dada por el cirujano francés militar Ambroise Paré (1510-1590), quien notó que los pacientes se quejaban de dolor severo en la extremidad ausente. El término “miembro fantasma” fue acuñado por Silas Weir Mitchell, neurólogo en 1871 en relación a la sensación de movimiento en la extremidad ausente. (2,3)

El dolor de miembro fantasma es definido como la percepción dolorosa en la porción ausente después de una amputación. El fenómeno post amputación incluye: dolor de miembro fantasma (*PLP, de sus siglas en inglés*), sensación de miembro fantasma (*PLS, de sus siglas en inglés*) que es cualquier sensación percibida en la extremidad ausente excepto el dolor; a menudo puede ser percibida como movimientos, hormigueo, comezón, palpitante, punzada, etc. y finalmente el dolor de miembro residual o dolor de muñón (*RLP o PS, de sus siglas en inglés*) que es aquel que se origina en el segmento no amputado.(4,5)

El PLP a menudo, se acompaña de sufrimiento significativo. Las estimaciones de la carga de PLP han proporcionado datos variables; aunque es una patología poco conocida, estudios recientes reportan una prevalencia de más del 80%(6), la fisiopatología subyacente sigue siendo poco clara y su terapéutica no ha demostrado ser muy eficaz, mientras que el

tratamiento del dolor de muñón tiende a centrarse en una causa orgánica, el PLP se centra en el control de los síntomas.(1,4) Entre los factores asociados al desarrollo de PLP se postula el dolor crónico pre amputación(68,19+-7.49 frente a 27.30+-14.18, $p<0.024$), las comorbilidades como la diabetes [OR: 0.222 (0.056-0.885), $p=0.032$], la ansiedad preoperatoria (6–8), entre otros. Si bien se ha informado PLP en amputaciones congénitas, parece ser más frecuente en pacientes con amputaciones debidas a trauma o quirúrgicas. (9)

El objetivo de la presente investigación es determinar la epidemiología y los factores de riesgo asociados a dolor de miembro fantasma ya que representa un desafío importante en Medicina y en la salud pública en cuanto a epidemiología y dificultades en la terapéutica.

Debido a que el dolor de miembro fantasma es un fenómeno poco conocido, esto contribuye a su no identificación y a la infraestimación de su prevalencia. Por ende, una estimación sólida de la prevalencia es necesaria para estimar mejor la carga que produce al sistema de salud, por su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en el ámbito económico ya que no existe un consenso claro acerca del tratamiento. Además, se ha postulado diferentes factores asociados a la presentación de PLP; por lo tanto, al explorar sobre los factores de riesgo de la enfermedad se podrá caracterizar mejor el fenómeno y así ayudar a prevenirlo. Por estas razones, la autora propone reunir la literatura y así conocer la verdadera prevalencia, las características epidemiológicas y los factores de riesgo asociados a dolor de miembro fantasma en pacientes con amputaciones de extremidades.

1.1 EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS

1.1.1 Definición y delimitación del problema

El dolor de miembro fantasma (PLP) es definido como la percepción persistentemente dolorosa en la porción que ya no existe luego de una amputación. El dolor puede desarrollarse en el post operatorio inmediato o después de varias semanas o años.(1)

PLP se presenta como una secuela patológica frecuente y forma parte de un complejo fenómeno de dolor post amputación con un amplio espectro clínico que incluye PLP, PLS Y RLP. (3)

PLP es poco conocido, pero a la vez, frecuente según diversas fuentes; se desconoce su verdadera prevalencia puesto que varía entre los estudios realizados, estudios recientes indican que hasta un 95% de pacientes informan algún dolor relacionado a la amputación, de estos casi un 80% PLP y casi el 70% informan RLP. (1) La literatura es variable y puede deberse al tiempo en el que fueron realizados los estudios o a que en muchos casos los pacientes pueden no reportarlo por temor a ser estigmatizados. La etiología de PLP no es clara, pero se propone que es multifactorial, su fisiopatología es compleja e incluye factores periféricos, centrales y se propone que también psicológicos. (2) En cuanto a los factores asociados a su desarrollo se ha reportado el dolor previo a la amputación, la edad, el tiempo de inicio (10), las comorbilidades y factores psicológicos , entre otros. (7,8). En cuanto a la terapéutica, actualmente no existe un consenso claro, pero incluye un manejo farmacológico y no farmacológico y además multidisciplinario. (1)

En tanto que PLP se considere un fenómeno raro contribuye a su no identificación o a su infraestimación. Debido a la variación entre estudios realizados acerca del tema de interés,

se plantea sintetizar y generar un conocimiento más sólido acerca de la epidemiología y los factores de riesgo de PLP.

1.1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la epidemiología y los factores de riesgo asociados a dolor de miembro fantasma?

1.1.3 Justificación

El estudio se realiza porque el dolor de miembro fantasma es un fenómeno frecuente después de la amputación de alguna extremidad; con un amplio espectro clínico y con una amplia variación y quizá con datos contradictorios de su prevalencia según los estudios realizados y con una posible infraestimación. Los datos epidemiológicos y los factores de riesgo asociados merecen ser estudiados para considerar la carga que produce al sistema de salud, por su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en el ámbito social y económico debido a que la evidencia acerca del tratamiento no es definitiva.

El PLP representa un desafío importante en Medicina y en la salud pública, a pesar de que existen diversos estudios con información internacional; los trabajos latinoamericanos y nacionales con respecto al tema de interés son escasos, lo cual motivó a indagar y estimar la verdadera prevalencia, resumir las características epidemiológicas y los diversos factores de riesgo asociados a su desarrollo.

Por tanto, la investigación planteada contribuirá a generar un conocimiento más sólido y sintetizado en términos de epidemiología y factores de riesgo asociados con la finalidad de contribuir en la prevención y/o reducción de su incidencia.

1.1.4 Objetivos de la investigación

-Objetivo general:

Determinar la epidemiología y los factores de riesgo asociados a dolor de miembro fantasma.

-Objetivos específicos:

Identificar los fenómenos asociados que experimenta cada paciente, ya sea el de sensación fantasma y/o de dolor de muñón.

II BASES O MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

-A nivel internacional

Noguchi, S. et al (7) realizaron un estudio retrospectivo en pacientes que se sometieron a una amputación entre 2013 y 2017 con el principal objetivo de determinar los factores preoperatorios asociados a PLP. Resultado: La incidencia de PLP fue del 50% (22/44). No hubo diferencia entre los grupos en los tipos de anestesia y los niveles de dolor postoperatorio. La regresión logística multivariante que incluye posibles factores de confusión sugirió que la diabetes mellitus y el dolor preoperatorio incontrolable con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos se asociaron de forma independiente con el desarrollo de PLP (OR ajustado 0,238 [IC 95% 0,0643-0,883], $p = 0,032$, OR ajustado 6,360 [IC 95% 1,280-31,50], $p = 0,024$, respectivamente). Conclusión: Los tipos de anestesia y el grado de dolor posoperatorio no se relacionaron con el desarrollo de PLP. Los datos actuales sugieren que el dolor preoperatorio insuficiente con AINE y diabetes mellitus tendría un impacto en el desarrollo del dolor del miembro fantasma.

Munger, M. et al (11) realizaron un análisis transversal para evaluar los factores protectores y de riesgo para PLP y la gravedad del RLP en pacientes (N=71) con amputación traumática unilateral de miembros inferiores. Resultados: La gran mayoría de los pacientes con PLP crónica presentaron PLS 64 (90.1%) y RLP 58 (81.7%). PLP tiene 2 factores de riesgo como la intensidad de PLP (P=0.01) y la edad (P=0.04). Por otro lado, los factores de riesgo para RLP son la presencia de dolor antes de la amputación (P<0.001) y el nivel de amputación (P=0.03). Conclusión: se sugieren diferentes mecanismos neurobiológicos que expliquen la intensidad de PLP y RLP.

Balakhanelou, E. et al (12) realizaron un estudio transversal sobre frecuencia y severidad de PLP en veteranos (N = 776) con amputación mayor de miembro superior. Resultados: El 97% de los encuestados eran hombres con una edad media de 63 años y un tiempo medio desde la amputación de 31 años. El nivel de amputación más común fue transradial (36%) y el 62% reportó accidente como etiología de la amputación. El 73% de los amputados informaron PLP con una puntuación de intensidad media de 4,2 (DE: 3,4). La amputación a nivel del hombro (odds ratio [OR] 3,78 [1,93, 7,39]), la amputación a nivel transhumeral (OR 1,76 [1,10,2,81]) y la amputación por cáncer (OR 5,33 [1,15, 24,81]) se asociaron a PLP. La intensidad del dolor del miembro residual moderado ($\beta = 1,34$, $P = < 0,001$) y severo ($\beta = 3,31$, $P < 0,001$) también se asoció con una mayor intensidad de PLP. Conclusión: existe persistencia a largo plazo de PLP de frecuencia e intensidad moderadas.

Limakatso, K et al (9) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la prevalencia y los factores de riesgo en personas con amputación, incluyeron artículos publicados entre 1980 y julio de 2019, mediante las bases de datos de MEDLINE/PubMed, PsycINFO, PsycArticles, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Africa-

Wide Information, Health Source: Nursing/Academic Edition, SCOPUS, Web of Science and Academic Search Premier. Resultados: prevalencia estimada de PLP del 64% [95% CI: 60.01-68.05] con alta heterogeneidad $I^2=95.05\%$. Como factores de riesgo fueron identificados el dolor preoperatorio persistente, el sitio proximal de la amputación, el dolor de muñón, la amputación de las extremidades inferiores y las sensaciones de miembro fantasma. Conclusión: seis de cada 10 personas con amputación informan PLP.

Stankevicius, A. et al (13) realizaron una revisión sistemática rápida sobre la prevalencia e incidencia de dolor en miembro fantasma y sensación de miembro fantasma, incluyeron artículos publicados entre 2014-2019 mediante 5 bases de datos de Medline, Embase, Emcare, PsychInfo, Web of Science y Google Scholar. Resultados: se identificó 1350 estudios con 12 transversales y 3 estudios prospectivos. La heterogeneidad de los estudios impidió la combinación de datos. La mayoría de los estudios tuvo un alto riesgo de sesgo, principalmente debido a la generalización limitada. La prevalencia puntual de PLP estuvo entre el 6,7 % y el 88,1 %, mientras que la prevalencia puntual de PLS fue del 32,4 % al 90 %. Conclusiones: la prevalencia a lo largo de la vida fue la más alta, con algún tipo de fenómeno fantasma en algún momento posterior a la amputación.

-A nivel de Latinoamérica: no se encontró

-A nivel nacional:

Lira, D. et al (14) evaluaron las características clínicas y tratamiento en pacientes con amputación de extremidades admitidos desde enero de 2009 hasta julio de 2010 en la Clínica Internacional y el Hospital Militar Central en Lima. Resultados: edad promedio de 33,29 años, 96,77% varones. Sufrieron amputación de miembro superior a nivel distal 51,61%,

miembro inferior distal 25,81%. El 45,16% presentó dolor antes y 100% después de la amputación. 45,16% tuvieron PLS, 19,35% PLP y 90,32% RLP. Conclusión. El dolor neuropático es frecuente en pacientes amputados, sufriendo retraso para inicio del tratamiento adecuado.

2.2 BASES TEÓRICAS

Etiología

La etiología exacta es incierta. Se han debatido múltiples teorías y hoy en día un acuerdo común es que múltiples mecanismos sean los responsables. Durante años predominó la irritación de las terminaciones nerviosas al ser seccionadas. Actualmente, los avances en las técnicas de diagnóstico por imágenes y de laboratorio han mostrado afectación del sistema nervioso central, se sugiere que la reorganización cortical maladaptativa sobre el área del cerebro que corresponde a la extremidad amputada juega un rol importante en la fisiopatología de PLP. Los estudios de imágenes como la resonancia magnética o la PET, muestran actividad en las áreas del cerebro asociadas a la extremidad amputada cuando el paciente experimenta el dolor fantasma(1)

Epidemiología

En 2005, existían 1.6 millones de personas en EE. UU que vivían con pérdida de alguna extremidad. Asimismo, se proyectó para el 2050 a 3.6 millones de casos.(1)

La amputación mayor de las extremidades inferiores es más común que el de las extremidades superiores y las etiologías más frecuentes incluyen enfermedad vascular (54%), traumatismo (45%) y cáncer (<2%). En adultos mayores la etiología más común es la enfermedad vascular relacionada con enfermedad vascular periférica oclusiva o la diabetes.

(15) Un estudio realizado en Perú encontró que la extremidad más afectada es el miembro inferior y que la causa más frecuente es la no traumática (54.7%) y que, dentro de esta la angiopatía diabética fue la más frecuente. Se menciona también que la causa más frecuente de amputación en el miembro superior es la traumática, mientras que las complicaciones de pie diabético son en miembros inferiores. (16,17)

El dolor de miembro fantasma es una complicación frecuente en los pacientes amputados. El 95% de los pacientes amputados manifiestan experimentar algún tipo de dolor en las primeras semanas post operatorio. (18) Por otro lado parece ser menos frecuente en niños y jóvenes y mucho menor cuando la causa de amputación es congénita (3.7%-20%), parece ser más frecuente en amputaciones de extremidades traumáticas o quirúrgicas. La severidad y la duración del dolor varía, el inicio puede ser inmediato o muchos años después de la amputación, la literatura ha reportado que en el 50% de los pacientes puede ocurrir en las primeras 24h luego de una amputación y hasta en el 70% al año de seguimiento; por el contrario, en los niños, normalmente se puede producir poco después de la amputación y más a menudo en la primera semana después de la intervención quirúrgica.(2,5) Los pacientes femeninos que sufren PLP informan intensidad mayor del dolor y mayor interferencia con las actividades de la vida diaria. (19)

La literatura acerca de la prevalencia de PLP es variable y quizá contradictoria. Mientras que un estudio transversal reciente informó una alta prevalencia de 82%, otro estudio retrospectivo también reciente informó una prevalencia mucho menor de 24.2%. (20,21) Esta variación puede deberse a las diferencias de muestras, los países en los que se realizaron o a la metodología que utilizaron en los estudios.

Existen diversos estudios que han evaluado los factores asociados a PLP. Raichle et al. realizaron un estudio transversal y observaron que un nivel alto de ansiedad preoperatoria se asoció significativamente con mayores tasas de PLP en los 5 siguientes días post amputación y de RLP en el 1° día post amputación, a pesar de haber controlado el dolor preoperatorio y uso de analgésicos post amputación; por lo que se concluye que la ansiedad podría ser un factor de riesgo para desarrollar PLP y RLP. (8) Mientras que Kooijman et al. encontró una relación significativa entre el dolor de miembro fantasma y las sensaciones fantasma (RR:11.3, p=0.001) y entre el dolor de miembro fantasma y el dolor de muñón (RR: 1.9, p=0.015). (10) La amputación del miembro inferior, el sitio proximal a la amputación y la causa diabética de la amputación son otros factores de riesgo planteados para el desarrollo de PLP.(9)

Fisiopatología y mecanismo de producción

La fisiopatología es compleja e incierta. Se han propuesto diversas teorías, pero lo más probable es que sea multifactorial. Es posible que la aparición y naturaleza de PLP difiera dependiendo de la etiología de la amputación, aunque no existen datos claros que permitan hacer conclusiones definitivas.(2)

Factores periféricos

Posterior a la sección de un nervio periférico se presenta una degeneración retrógrada lo que resulta en la disrupción del patrón normal de impulsos aferentes hacia la médula espinal seguida de un proceso de acortamiento y pérdida de neuronas aferentes. Como consecuencia de la lesión, edema y regeneración de los axones, fenómeno conocido en inglés como sprouting se forman neuromas en el miembro residual, los neuromas llevan a la formación

de terminaciones desorganizadas de fibras tipo A y C y son responsables del impulso aferente anormal hacia el sistema nervioso central. La degeneración de los terminales de las fibras C en la lámina II de Redex inducen a brotes de terminales de fibras A delta en esta zona, el brote de estas últimas fibras puede ser interpretada como nociva y puede ser el sustrato anatómico de la alodinia. Los neuromas producen descargas ectópicas que aumentan con estímulos mecánicos y químicos. Sin embargo, el PLP puede estar presente en muchos pacientes inmediatamente después de la amputación y antes de que se pudiera formar el neuroma, lo cual significa que este último mecanismo no explica completamente la fisiopatología de PLP. (2,18)

Un sitio adicional de descarga ectópica es el ganglio de la raíz dorsal, con una mayor sensibilidad a la estimulación simpática y una alteración y sobrerregulación de los canales de sodio, este sitio se une a la actividad ectópica proveniente del neuroma y la amplifica o produce una excitación cruzada, lo que incrementa la sensibilización a los estímulos y generando despolarización de neuronas vecinas. (2,18)

Factores centrales

Los cambios en la disposición del SNC supraespinal, es decir la reorganización cortical después de una amputación, son el mecanismo más estudiado de PLP. Se propone que la neuroplasticidad funcional del cerebro permite que las áreas de la corteza que representan el área amputada sean asumidas por las regiones adyacentes, tanto en la corteza somatosensorial como en la motora y activen las áreas nociceptivas del miembro faltante. También se ha observado una reorganización dentro del tálamo con estrecha relación de la percepción de PLS y el PLP. La reorganización cortical explica parcialmente porqué la estimulación

nociceptiva de los nervios en el muñón y el área circundante puede causar dolor y sensación en el miembro faltante.(1,18,19)

En la médula espinal ocurre un fenómeno denominado sensibilización central que es un proceso en el que aumenta la actividad neural debido al aumento en la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en la asta dorsal de la médula espinal, lo que los hace más susceptible a la activación por la sustancia P y bradicininas. Esta reestructuración de los componentes neurales de la médula espinal puede hacer que las fibras inhibitoras descendentes pierdan sus sitios de destino. Esta sensibilización central después de la lesión del nervio puede explicar la hiperalgesia.(1,19)

Factores psicológicos

El dolor crónico es multifactorial con un importante componente psicológico. El PLP con frecuencia puede convertirse en un síndrome de dolor crónico. Aunque no está bien determinado si los factores psicológicos contribuyen al desarrollo de PLP, sí está bien establecido que influyen en su evolución y exacerbación tales como el estrés, la ansiedad, la depresión y la falta de estrategias de afrontamiento.(19)

Tratamiento

Actualmente no existe un consenso claro sobre la eficacia del tratamiento. Mientras que el tratamiento del dolor de muñón tiende a centrarse en una etiología orgánica, el PLP se centra en el control de los síntomas; por lo tanto, existe un tratamiento farmacológico y no farmacológico, siendo el primero la base del manejo de PLP aunque los pacientes rara vez reportan satisfacción en la intensidad de su dolor.(1,2) En general se acepta que el tratamiento de estos pacientes sea de larga duración, con el empleo de múltiples medicamentos o manejo

de diversas especialidades a lo largo de su evolución; con un costo elevado comparado con otras patologías.(14)

-Tratamiento farmacológico

Los AINES y el paracetamol son los más utilizados, pero reducen el dolor levemente. Lira y sus colegas evaluaron el tratamiento medicamentoso del dolor en pacientes con amputación de extremidades y encontraron que el ketoprofeno fue el fármaco más empleado (45.16%). (14)

Los opiáceos: aunque se ha demostrado la eficacia de ciertos opioides en el dolor neuropático y PLP, deben usarse junto a antidepresivos o agentes moduladores neurales(gabapentina). (1) Huse y sus colegas examinaron la eficacia del sulfato de morfina por vía oral frente a placebo en un diseño cruzado doble ciego en 12 pacientes con PLP. Una dosis de 70 a 300 mg/día mostró una respuesta clínicamente relevante a corto plazo (reducción del dolor de más del 50 % en la EVA) que fue evidente en el 42 %.(22)

Los antidepresivos: se utilizan a menudo; la duloxetina y en particular la amitriptilina tiende a ser el antidepresivo de elección ya que ha demostrado los mejores resultados generales; sin embargo, Robinson et al. examinaron el efecto de la amitriptilina (ATC) en un estudio controlado aleatorizado. El efecto de la amitriptilina frente a un placebo activo se midió durante un período de 6 semanas en un total de 39 participantes con dolor relacionado con la amputación. La amitriptilina se inició con 10 mg por día y se aumentó hasta un máximo de 125 mg por día. No hubo diferencia de intensidad de dolor promedio entre los dos grupos. (22)

Los anticonvulsivantes: La acción de la gabapentina es compleja. Sin embargo, se cree que su principal acción con respecto al dolor neuropático es a través de la unión a la subunidad α -2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. Esto conduce a la reducción de la entrada de calcio en las neuronas. (22) Los resultados generales para la gabapentina son mixtos; sin embargo, Cochrane examinó varios estudios donde los resultados favorecieron al grupo de tratamiento (gabapentina) sobre el grupo control (placebo). (23) Lira et al. evaluaron el tratamiento medicamentoso del dolor en pacientes con amputación de extremidades y encontraron que oxcarbazepina (32,26%) fue el fármaco que a criterio del paciente logró mayor reducción del dolor en comparación con AINES y opiáceos.(14)

Antagonista del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA): La hiperactividad de los receptores NMDA puede ser uno de los factores en el mantenimiento del muñón persistente y PLP. ketamina (versus placebo; versus calcitonina) y dextrometorfano (versus placebo), pero no la memantina, tuvieron efectos analgésicos. Los eventos adversos de la ketamina fueron más graves que los del placebo y la calcitonina e incluyeron pérdida del conocimiento, sedación, alucinaciones, deterioro de la audición y la posición, y falta de sobriedad.(22,23)

Los hallazgos para la calcitonina (frente a placebo, frente a ketamina) y los anestésicos locales (frente a placebo) fueron variables. Los eventos adversos de la calcitonina fueron dolor de cabeza, vértigo, somnolencia, náuseas, vómitos y sofocos. La mayoría de los estudios estuvieron limitados por sus pequeños tamaños de muestra.(23)

Otros estudios pequeños han demostrado que los analgésicos tópicos como la capsaicina reducen la hipersensibilidad y el PLP. Los betabloqueantes y los bloqueadores de canales de calcio muestran datos pocos claros y requiere mayor investigación.(1)

-Tratamiento no farmacológico

Terapia de espejo: utiliza representaciones de movimiento voluntarios en un espejo realizado por el miembro intacto, consiste en crear la ilusión visual de un movimiento no doloroso en el miembro fantasma. El objetivo es obtener la restauración de su proyección en las áreas corticales motoras y sensoriales correspondientes, y así reducir el dolor relacionado con la ruptura de la información sensorial. Se piensa que la terapia de espejo establece una mayor coherencia entre el comando motor y la retroalimentación sensorial a través de la imagen reflejada y, a mediano plazo reduce la reorganización cortical producida tras la amputación. (24)

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS): consiste en un generador portátil de corrientes eléctricas que atraviesan la superficie intacta de la piel a través de electrodos y activan fibras nerviosas. TENS tiene potencial para reducir el PLP durante el reposo y movimiento. Contraindicado en pacientes con implantes electrónicos.(2)

En tanto, el tratamiento invasivo es la última opción para los pacientes que no responden al tratamiento conservador e incluyen procedimientos quirúrgicos como la resección neuroablative del neuroma y neuroestimulación invasiva; sin embargo, estos procedimientos muestran alivio a corto plazo. (19)

Si bien existen muchas terapias prometedoras para la PLP, se requieren más ensayos clínicos para determinar la eficacia y obtener el máximo beneficio para los pacientes que sufren de PLP.

2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

-Epidemiología: es el estudio de la distribución y los determinantes de una enfermedad, su descripción requiere la identificación de las características de las personas que la sufren; así mismo su etiología, factores asociados, prevalencia, incidencia, morbilidad, entre otros.(25)

-Factor de riesgo: cualquier rasgo, característica o exposición detectable en una persona asociada con la probabilidad de sufrir una enfermedad. (26)

-Dolor de miembro fantasma: es cualquier sensación dolorosa o malestar en la extremidad que ya no existe, luego de una amputación.(1)

-Sensación de miembro fantasma: es la sensación física no dolorosa percibida a menudo como movimientos cinéticos, prurito, ardor, etc.(5)

-Dolor de miembro residual: dolor en la porción o muñón residual, luego de una amputación.
(1)

2.4 HIPÓTESIS

Formulación de la hipótesis

Debido a la metodología de estudio, no se plantearon hipótesis

III MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se diseñó de acuerdo con los criterios PRISMA. (27)

3.1 Pregunta PICO

-Población: pacientes con amputación de alguna extremidad

-Intervención: no aplica

-Comparador: no aplica

-Outcome (desenlace): dolor de miembro fantasma

3.2 Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios, en las siguientes bases de datos con la ayuda de palabras clave (MeSH) y una estrategia de búsqueda exhaustiva, sin restricción de idioma (la búsqueda se realizó hasta el 4 de abril de 2020):

- Medline (a través de PubMed) uso de términos MESH, según estrategia de búsqueda. ANEXO N°1.
- EMBASE (1980-2019) uso de tesaurus Emtree como lenguaje estructurado, según estrategia de búsqueda. ANEXO N°2.
- Web of Science, según estrategia de búsqueda. ANEXO N°3.
- PsycINFO, según estrategia de búsqueda. ANEXO N°4.

3.3 Selección de los estudios

Los estudios seleccionados fueron revisados de forma independiente por al menos dos revisores incluyendo al tesista. (28) Las discrepancias fueron resueltas a cargo de un tercer revisor. No hubo cegamiento de autoría ni de resultados. Se consideraron todos los estudios de casos y controles, cohorte y transversales.

Se procedió a la eliminación de artículos duplicados que se encontraron en diferentes bases de datos pero que fueron el mismo artículo. Además, para evitar la selección de dobles artículos se verificó por el nombre de autores, fechas de publicación y/o títulos para evitar la sobrestimación de los resultados.

Luego de la búsqueda general de los artículos se procedió a la selección por título/resumen y luego por texto completo, para esta selección se contó con la participación del tesista y otro revisor adicional, de tal modo que cada artículo estuvo seleccionado por dos personas teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del trabajo de investigación, las discrepancias fueron resueltas por una tercera y definitiva selección por un tercer revisor.

-Primero: se revisó de forma independiente el título y resumen para la selección de los artículos que tuvieron como objetivo principal nuestro problema de investigación y/o objetivo general y específicos.

-Segundo: los estudios relevantes a la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo.

Los artículos potencialmente seleccionados fueron almacenados en el software Covidence online para el mejor trabajo en equipo. Así mismo el registro del proceso de selección fue reportado siguiendo el diagrama de flujo de PRISMA 2009 (VER FIGURA N°1), este representa todo el proceso de selección y detalla el número de estudios incluidos y excluidos.(27)

Criterios de inclusión:

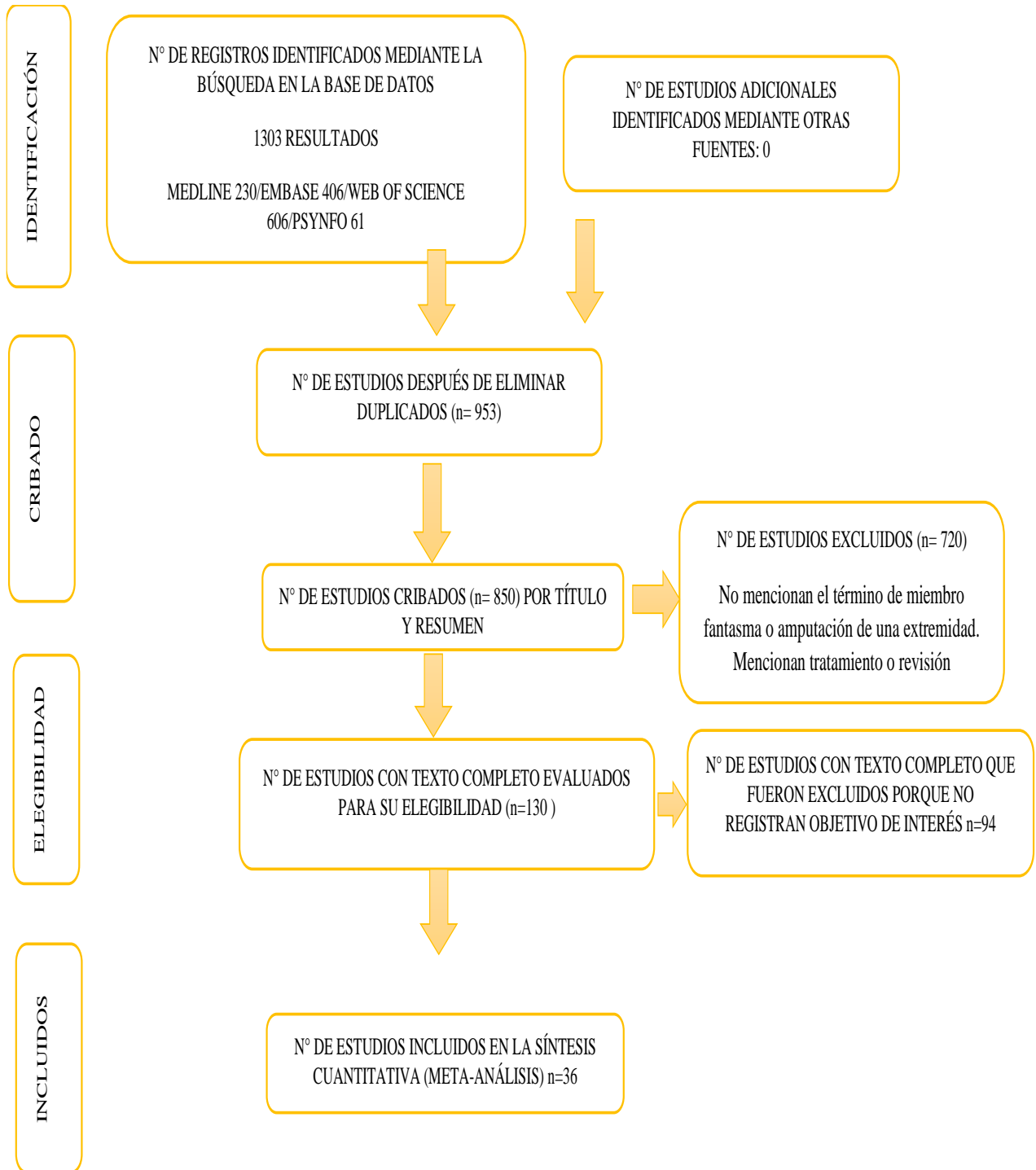
1. Estudios de casos y controles, cohortes, y transversales de prevalencia y/o factores de riesgo de dolor en miembro fantasma en pacientes sometidos a amputación de alguna extremidad por causa no congénita, en la población adulta mayor de 18 años.
2. Resultado: Factores de riesgo y epidemiología para el dolor de miembro fantasma.
3. Lugar de estudio: estudios realizados en cualquier lugar del mundo
4. Idioma de publicación: sin restricción de idioma

5. Años: desde la aparición de estudios relacionados con el problema de investigación hasta estudios más recientes.

Criterios de exclusión:

1. Cartas al editor
2. Revisiones sistemáticas
3. Revisiones narrativas
4. Ensayos clínicos aleatorizados
5. Reporte de casos
6. Serie de casos
7. Editoriales

FIGURA N°1
DIAGRAMA DE FLUJO DE PRISMA 2009
(GUÍA PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS)



3.4 Extracción de datos

Una vez seleccionados los artículos se procedió a la extracción de datos. Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos de manera original e independiente a cargo del tesista más un revisor, y las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor. La información seleccionada cumplió con los criterios de inclusión, con el objetivo de obtener estudios con características similares. (29) Los datos extraídos incluyeron: nombre de los autores, año de publicación y país de estudio, población estudiada, diseño de investigación, tamaño de muestra, medición de desenlaces, sexo, edad, etiología de la amputación, si recibió o no medicación antes de la cirugía, comorbilidades y la prevalencia de PLP, además de los fenómenos asociados a PLP y sus potenciales factores de riesgo.

La información se extrajo de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados.

Se utilizó una hoja de extracción de datos personalizada a priori en el software Microsoft Excel 2013 para registrar los datos relevantes de los estudios según las variables intervinientes seleccionadas. (27)

3.5 Evaluación de la Heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad estadística entre los estudios utilizando un estadístico I^2 y los resultados significativos se presentaron **si I^2 mayor o igual a 40%**. (29)

3.6 Evaluación y reporte de sesgos

-Para una evaluación sistemática y exhaustiva de la calidad o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se contó con la Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo para estudios de prevalencia de Hoy et al. el cual consta de 10 ítems que abordan cuatro dominios de sesgo

más una evaluación resumida del riesgo de sesgo. Esta herramienta evaluó los factores que influyen en la validez interna (por ejemplo, datos recogidos directamente de los pacientes) y externa (por ejemplo, representatividad de la población) de los estudios.(30) Las discrepancias entre los revisores fueron resueltas por un tercer revisor. El resumen de esta herramienta es el siguiente:

- Riesgo bajo: es muy poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación. En nuestro estudio se representa con el color **verde**.
- Riesgo moderado: es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza y puede cambiar nuestra estimación. En nuestro estudio se representa con el color **amarillo**.
- Riesgo alto: es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza y es probable que cambie la estimación. En nuestro estudio se representa con el color **rojo**.

-Para evaluar el riesgo de publicación, el método estadístico de Egger's test es útil cuando los estudios de inclusión son mayores de 10, tendremos en cuenta que **un valor de $p < 0.05$ indicará sospecha de sesgo de publicación.**(31)

3.7 Plan de análisis de datos (Metodología de revisión sistemática)

-Los datos extraídos de los estudios individuales se ingresaron en una hoja de cálculo de Excel para su análisis. La evaluación de prevalencia de cada estudio tuvo una medida de resumen de razón de prevalencias utilizando un modelo de efectos aleatorios ajustado por Freeman-Turkey (32) con intervalo de confianza al 95%.

Sujeto a la consideración de la heterogeneidad y el riesgo de sesgo, los estudios de prevalencia se agruparon para el metaanálisis.

-Los potenciales factores de riesgo de PLP se identificaron de los estudios incluidos cumpliendo los criterios de elegibilidad, pero debido a la alta heterogeneidad de los estudios y a que los factores de riesgo se evaluaron con diferentes medidas de asociación (OR, RR, rango de Spearman, coeficiente beta) se decidió analizarlos en una tabla descriptiva.

3.8 Aspectos éticos

El estudio contó con la aprobación de la Oficina de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características de los estudios

Las características básicas de los estudios incluidos se presentan en la **tabla N°1**. Se incluyó 36 estudios. Los estudios incluidos tuvieron como diseño mayoritario un tipo transversal (22=61.1%), propio de los estudios de prevalencia. Los estudios incluidos se publicaron entre los años 1962 y 2020.

Características de los participantes

Los estudios incluidos proporcionaron datos de un total de 18 360 participantes, la mayoría tuvo como causa común de amputación el trauma (24/36), nuestros estudios estuvieron muy sesgados en este sentido hacia las amputaciones traumáticas, relacionadas con combate, explosiones de guerra, misiles y en su minoría por accidentes; luego le sigue la enfermedad vascular periférica asociada a diabetes mellitus reportada en 15 estudios. La mayoría de ellos fueron varones y de edad adulta, incluso en 2 estudios conforman el 100% de la muestra

(Ketz 2008 y Wartan 1997), esto también podría deberse a que en su mayor parte estuvieron relacionados con combate, la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus reportada en 6 estudios. Además, la PLS fue estudiado conjuntamente con PLP en 9 estudios con una prevalencia que varía desde 69% hasta 84% y RLP también fue evaluado en 10 estudios con prevalencia que oscila entre 14 y 84%. Las características básicas de los participantes se presentan en la **tabla N°1**.

Evaluación del riesgo de sesgo: Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo para estudios de prevalencia e incidencia de Hoy et al., 2012.

La evaluación del riesgo de sesgo tuvo una concordancia **moderada** entre el juicio de los evaluadores, intervalo de confianza: (0.76-0.86). Se identificaron 6 estudios con riesgo de sesgo moderado (Ahmed 2017, Nikoljsen 1997, Rahimi 2012, Rayegani 2010, Solomen 1962, Wartan 1997), todos los demás tuvieron un alto riesgo de sesgo debido a la no representatividad de la población y de la muestra en su mayoría. **Figura N°2**

Síntesis de los resultados: Metaanálisis

-Prevalencia del dolor de miembro fantasma:

La combinación de todos los estudios mediante un modelo de efectos aleatorios estima una prevalencia global de 65% [IC 95% 59-70%], es decir; globalmente 6 de cada 10 pacientes con amputación de alguna extremidad sufre de PLP. Con una heterogeneidad estadística muy alta de 97%. **Figura N°3.**

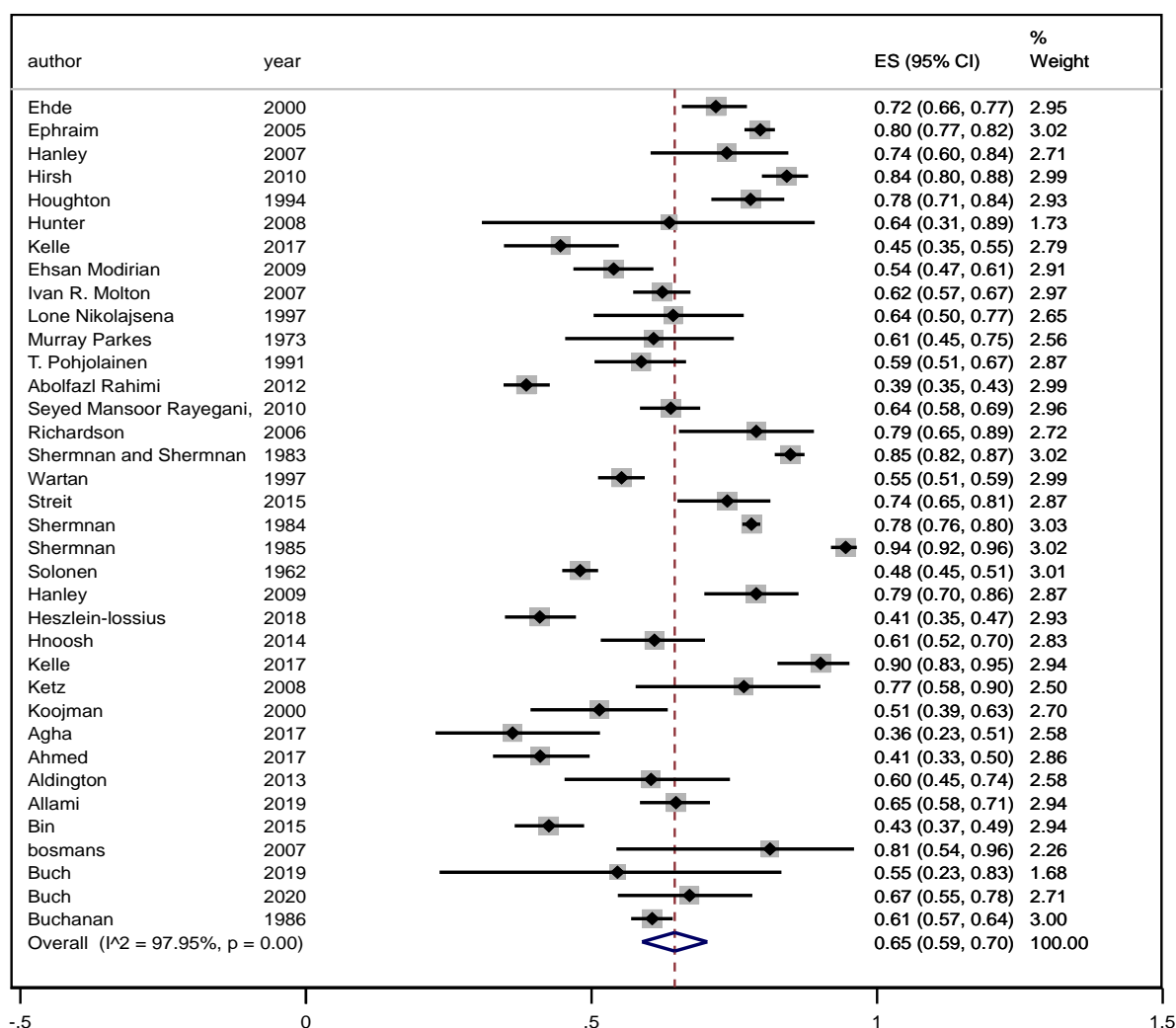


Figura N°3. Forest Plot prevalencia de PLP

Factores de riesgo del dolor del miembro fantasma

De los 36 estudios que fueron incluidos, 9 de ellos estudiaron los factores de riesgo con su respectiva medida de asociación y valoración para respaldar su asociación con PLP.

El dolor preoperatorio fue evaluado por 3 estudios (Ahmed 2007, Hanley 2007, Nikolajsen 1997) con valores estadísticamente significativos, acorde con otros estudios recientes, Noguchi et al. presentan un estudio con 540% de probabilidad de desarrollar PLP si un paciente presenta dolor preoperatorio. (7) La ansiedad/ depresión también fueron reportados como factores de riesgo por 3 estudios (Ahmed 2007, Ephraim 2005 y Raichle 2015), el dolor severo post operatorio fue evaluado por un estudio con un odds muy alto, la sensación fantasma fue estudiado por Kojman 2000; sin embargo, Munger con un estudio reciente confirma esta asociación con un $p=0.01$ estadísticamente significativo(11), el dolor de muñón, además del tabaco se identificaron en otros estudios como potenciales factores de riesgo. **Tabla N°2**

Sesgo de publicación: se utilizó el método estadístico de Egger's test con un valor de $p=0.06$; por lo que este estudio no presenta sesgo de publicación.

V CONCLUSIONES

La presencia de PLP en personas post amputación es alta (alrededor del 65%). Los potentes factores de riesgo son el dolor preoperatorio, el PLS, RLP, los estados afectivos como la ansiedad o la depresión, las complicaciones post operatorias como la infección. La causa más frecuente de amputación en estos estudios fue la traumática seguida de la vascular asociada a DM y el sexo más frecuente fue el masculino. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus. Nuestro estudio presentó una alta heterogeneidad (97%) referida a las diferencias

en las características de la población o quizá a los desenlaces. Es necesario que se realicen más estudios longitudinales con mayores poblaciones para evaluar el cambio de esta condición a lo largo del tiempo. Además, debe motivar a los profesionales de la salud actuando en los factores potencialmente modificables para evitar o disminuir el riesgo de desarrollo de PLP.

VI RECOMENDACIONES

Se recomienda a los profesionales de la salud manejar el dolor preoperatorio y realizar las interconsultas a psicología y a las especialidades que lo amerite antes de que los pacientes sean intervenidos quirúrgicamente; además de un seguimiento multidisciplinario y de larga data.

VII FINANCIAMIENTO

SYNOPSIS Mental Health and Neurology, Non-Profit organization, Lima, Perú y propia.

VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanyu-Deutmeyer AA, Cascella M, Varacallo M. Phantom Limb Pain. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/>
2. 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.
3. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. Br J Anaesth. 1 de julio de 2001;87(1):107-16.
4. Corbett M, South E, Harden M, Eldabe S, Pereira E, Sedki I, et al. Brain and spinal stimulation therapies for phantom limb pain: a systematic review. Health Technol Assess. noviembre de 2018;22(62):1-94.
5. DeMoss P, Ramsey LH, Karlson CW. Phantom Limb Pain in Pediatric Oncology. Front Neurol [Internet]. 2018 [citado 18 de junio de 2020];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00219/full>

6. Larbig W, Andoh J, Huse E, Stahl-Corino D, Montoya P, Seltzer Z, et al. Pre- and postoperative predictors of phantom limb pain. *Neurosci Lett.* 29 de mayo de 2019;702:44-50.
7. 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.
8. Raichle KA, Osborne TL, Jensen MP, Ehde DM, Smith DG, Robinson LR. Preoperative state anxiety, acute postoperative pain, and analgesic use in persons undergoing lower limb amputation. *Clin J Pain.* agosto de 2015;31(8):699-706.
9. Limakatso K, Bedwell GJ, Madden VJ, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2020;15(10):e0240431.
10. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study: *Pain.* julio de 2000;87(1):33-41.
11. Münger M, Pinto CB, Pacheco-Barrios K, Duarte D, Enes Gunduz M, Simis M, et al. Protective and Risk Factors for Phantom Limb Pain and Residual Limb Pain Severity. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 16 de marzo de 2020;
12. Balakhanlou E, Webster J, Borgia M, Resnik L. Frequency and Severity of Phantom Limb Pain in Veterans with Major Upper Limb Amputation: Results of a National Survey. *PM R.* agosto de 2021;13(8):827-35.
13. Stankevicius A, Wallwork SB, Summers SJ, Hordacre B, Stanton TR. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: A systematic rapid review. *Eur J Pain Lond Engl.* enero de 2021;25(1):23-38.
14. Lira D, Custodio N, Montesinos R, Bendezú L. Tratamiento del dolor neuropático en pacientes con amputación de extremidades. :6.
15. Santosa KB, Oliver JD, Cederna PS, Kung TA. Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for Prevention and Management of Neuromas. *Clin Plast Surg.* abril de 2020;47(2):311-21.
16. Farro L, Tapia R, Bautista L, Montalvo R, Iriarte H. Características clínicas y demográficas del paciente amputado. *Rev Medica Hered.* octubre de 2012;23(4):240-3.
17. Chalya PL, Mabula JB, Dass RM, Ngayomela IH, Chandika AB, Mbelenge N, et al. Major limb amputations: a tertiary hospital experience in northwestern Tanzania. *J Orthop Surg.* 11 de mayo de 2012;7:18.
18. Reyes VHE, Ortiz ÁOS, Moreno JCV, Gómez IJQ. Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento. *Rev Espec Méd-Quirúrgicas.* 2014;19(1):62-8.

19. Luo Y, Anderson TA. Phantom Limb Pain: A Review. *Int Anesthesiol Clin*. Spring de 2016;54(2):121-39.
20. Griffin SC, Alphonso AL, Tung M, Finn S, Perry BN, Hill W, et al. Characteristics of phantom limb pain in U.S. civilians and service members. *Scand J Pain*. 1 de enero de 2022;22(1):125-32.
21. AlMehman DA, Faden AS, Aldahlawi BM, Bafail MS, Alkhatieb MT, Kaki AM. Post-amputation pain among lower limb amputees in a tertiary care hospital in Jeddah, Saudi Arabia: A retrospective study. *Saudi Med J*. 1 de febrero de 2022;43(2):187-96.
22. Hall N, Eldabe S. Phantom limb pain: a review of pharmacological management. *Br J Pain*. noviembre de 2018;12(4):202-7.
23. Alviar MJM, Hale T, Lim-Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [citado 8 de mayo de 2022];(10). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006380.pub3/full>
24. Barbin J, Seetha V, Casillas JM, Paysant J, Pérennou D. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. septiembre de 2016;59(4):270-5.
25. Pareja LR. ¿Qué es la Epidemiología. :94.
26. Echemendía Tocabens B. Definiciones acerca del riesgo y sus implicaciones. *Rev Cuba Hig Epidemiol*. diciembre de 2011;49(3):470-81.
27. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Med*. 21 de julio de 2009;6(7):e1000100.
28. UNIDAD 4 - Parte 1 - v2 - Lectura de Introducción y métodos de una RS from EviSalud - Evidencias en Salud on Vimeo [Internet]. [citado 14 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://player.vimeo.com/video/439648489>
29. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Revisiones sistemáticas. En: *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4^o. Barcelona, España: Elsevier; 2013. p. 97-103.
30. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol*. 1 de septiembre de 2012;65(9):934-9.
31. Lectura de resultados y otros RS - v2 from EviSalud - Evidencias en Salud on Vimeo [Internet]. [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://player.vimeo.com/video/452948795>

32. Lin L, Xu C. Arcsine-based transformations for meta-analysis of proportions: Pros, cons, and alternatives. Health Sci Rep. 1 de septiembre de 2020;3.

IX ANEXOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA N°1

((“Phantom Limb” [MeSH] OR “Phantom limb”[TIAB] OR “phantom pain” [TIAB] OR “phantom sensations” [TIAB] OR “phantom sensation”[TIAB] OR “residual limb pain”[TIAB]) AND ((Epidemiology [MeSH] OR Epidemiology[Subheading] OR Prevalence[MeSH] OR Risk Factors[MeSH]) OR (associated[TIAB] OR association[TIAB] OR burden[TIAB] OR case-control[TIAB] OR cohort[TIAB] OR correlation[TIAB] OR correlates[TIAB] OR cross-sectional[TIAB] OR determinant[TIAB] OR epidemiology[TIAB] OR epidemiological[TIAB] OR epidemiologic[TIAB] OR frequency[TIAB] OR incidence[TIAB] OR interview[TIAB] OR “likelihood ratio”[TIAB] OR observational[TIAB] OR occur[TIAB] OR occurrence[TIAB] OR odds ratios OR predict[TIAB] OR predictor[TIAB] OR prediction[TIAB] OR present[TIAB] OR presentation[TIAB] OR prevalence[TIAB] OR prevalent[TIAB] OR probability[TIAB] OR prognosis[TIAB] OR prognostic[TIAB] OR proportion[TIAB] OR prospective[TIAB] OR questionnaire[TIAB] OR questionnaires[TIAB] OR rate[TIAB] OR retrospective[TIAB] OR risk[TIAB] OR risks[TIAB] OR self-report[TIAB] OR statistic[TIAB] OR surveillance[TIAB] OR survey[TIAB] OR surveys[TIAB]))))

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA N°2

((('Phantom Limb'/exp) OR ('Phantom limb' OR 'phantom pain' OR 'phantom sensations' OR 'phantom sensation' OR 'residual limb pain'):ab) AND (('Epidemiology'/exp OR 'Prevalence'/exp OR 'Risk Factors'/exp) OR (associated OR association OR burden OR case-control OR cohort OR correlation OR correlates OR cross-sectional OR determinant OR epidemiology OR epidemiological OR epidemiologic OR frequency OR incidence OR interview OR 'likelihood ratio' OR observational OR occur OR occurrence OR 'odds ratios' OR predict OR predictor OR prediction OR present OR presentation OR prevalence OR prevalent OR probability OR prognosis OR prognostic OR proportion OR prospective OR questionnaire OR questionnaires OR rate OR retrospective OR risk OR risks OR self-report OR statistic OR surveillance OR survey OR surveys)))

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA N°3

TS=((Phantom Limb OR Phantom limb OR phantom pain OR phantom sensations OR phantom sensation OR residual limb pain) AND ((Epidemiology OR Epidemiology OR Prevalence OR Risk) OR (associated OR association OR burden OR case-control OR cohort OR correlation OR correlates OR cross-sectional OR determinant OR epidemiology OR epidemiological OR epidemiologic OR frequency OR incidence OR interview OR likelihood ratio OR observational OR occur OR occurrence OR odds ratios OR predict OR predictor OR prediction OR present OR presentation OR prevalence OR prevalent OR probability OR prognosis OR prognostic OR proportion OR prospective

OR questionnaire OR questionnaires OR rate OR retrospective OR risk OR risks OR self-report OR statistic OR surveillance OR survey OR surveys)))

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA N°4

((Phantom Limb OR Phantom limb OR phantom pain OR phantom sensations OR phantom sensation OR residual limb pain) AND ((Epidemiology OR Epidemiology OR Prevalence OR Risk) OR (associated OR association OR burden OR case-control OR cohort OR correlation OR correlates OR cross-sectional OR determinant OR epidemiology OR epidemiological OR epidemiologic OR frequency OR incidence OR interview OR likelihood ratio OR observational OR occur OR occurrence OR odds ratios OR predict OR predictor OR prediction OR present OR presentation OR prevalence OR prevalent OR probability OR prognosis OR prognostic OR proportion OR prospective OR questionnaire OR questionnaires OR rate OR retrospective OR risk OR risks OR self-report OR statistic OR surveillance OR survey OR surveys)))

TABLA N°1 características de los estudios incluidos									
Características de los estudios			Población				Características de la amputación		
Autor, año	Ciudad /país	Diseño de estudio	participantes	Tamaño de la muestra, edad media, DS, sexo	Comorbilidad	indicación	localización	Tiempo desde la amputación	
Agha (2017)	Bahrain	Prospectivo	Pacientes con amputación mayor de miembro inferior	n=45, x=66, varones 29, mujeres 16	Diabetes	DM y sus complicaciones 38 (80.9%)-EVP sin revascularización 17(36.2%), EVP con revascularización 6 (12.8%), neuropatía diabética/infección 15 (31.9%)	AKA 32(68.1%), a través de la rodilla 1 (2.1%), BKA 14 (29.8%)	1 año	
Ahmed (2017)	Nueva Delhi, India	Transversal prospectivo	Pacientes del instituto de cáncer Rotary, seguidos antes, durante y después de la amputación	n=139, x=38.23 +-1.54 años, varones 100, mujeres 39.	Cáncer		A nivel de la rodilla 60 (43.1%), BKA (34.88), encima del codo (17.9%), debajo del codo (7.9%)	2 años	
Aldington (2015)	Reino Unido	Transversal Retrospectivo	Personal militar en rehabilitación en UKs Defense Medical Rehabilitation Centre	n=48, x=28.8+-6.7 años		Trauma 100%	ms 11, mi 54	9 meses	
Allami (2019)	Irán	Transversal	Ancianos iraníes con amputación unilateral por debajo de la rodilla	n=247, x=52.42+-7.35 años, varones 245(99.2%), mujeres 2 (0.8%)		Trauma por explosión de mina 160 (64.8%), trauma por proyectil 67(27.1%), otras 29(11.7%)	BKA 100%	29.76 +- 6.19	
Bin (2015)	Pakistán	Transversal	Pacientes con amputación de alguna extremidad de origen traumático	n=268, x=28+-6 años, varones 266 (99.3%), mujeres 2 (0.7%).	-	accidentes de tránsito 34(12.7%), explosiones, 195(72.8%), proyectil 26 (9.7%), caída 1(0.4%)	mi 233 (86.9%), ms 27 (10.1%), ambos 8(3%)		

NOTA: EVP: enfermedad vascular periférica, DM: diabetes mellitus, x: promedio edad, ms: miembro superior, mi: miembro inferior, BKA: debajo de la rodilla; AKA: encima de la rodilla; *: porcentaje no especificado

(Continúa)

TABLA N°1 características de los estudios incluidos									
Características de los estudios			Población				Características de la amputación		
Autor, año	Ciudad /país	Diseño de estudio	participantes	Tamaño de la muestra, edad media, DS, sexo	Comorbilidad	indicación	localización	Tiempo desde la amputación	
Bosman (2007)	Países bajos	Retrospectivo	Pacientes con amputación de extremidad inferior que acudieron a rehabilitación con 1-6 post amputación	n=16, X=66.5 años, varones 11, mujeres 5	-	EVP 8 (50%), DM 6(37.5%), trauma 1(0.06%), infección 1(0.06%).	BKA 13 (81.25%), AKA 3 (18.75%), unilateral 11 y bilateral 5.	1 mes-20 años	
Buch (2019)	Denmark	Transversal	Pacientes con amputación >3 meses y con seguimiento ecográfico en el muñón	n=67, x=57.6+-14.5años, varones 44(65.6%), mujeres 23(34.3%)	-	Trauma 27 (40.3%), cáncer18 (26.9%), EVP 12(18%), infección 5(5.6%), otros (5.6%)	mi 46(68.7%), BKA 25 y AKA 21. mi 21(31.3%)	Prom 10.7 años	
Buchanan (1986)	Canadá	retrospectivo	Pacientes con amputación de alguna extremidad y uso de prótesis	n=716, varones 616(86%), mujeres 100(13.9%)	-	Tumor 15, trauma 290, enfermedad 254, otros 104	ms 43 y mi 647, lado i zq (49.2%) y derecho (50.8%)		
Ehde (2000)	Washington	Transversal retrospectivo	Una muestra comunitaria con amputación de miembros inferiores, >de 6meses post amp	n=255, x=55.1+-14.3, varones 207(81%), mujeres 48 (18.8%),	-	Trauma 53%, EVP 20%, infección 23%, gangrena 21%, DM 13% tumor 5% otros 19%	Transfemoral 30%, desart rodilla 5% trastibial 54%, otros 11%	14.2+-15.7años	
Ephraim (2005)	Baltimore-USA	Transversal	Pacientes con amput de alguna extremidad en la base de datos del programa de investigación y estadística de pérdida de extremidades	n= 914, x=50.3+-13.3, varones 552 (60.4%), mujeres 362 (39.6%)	Diabetes mellitus	Trauma 357 (39%), EVP 340 ((37%), cáncer 217(24%)	-ms: debajo codo 45 (4.9%), encima codo 8(0.9%) -mi: BKA 372 (40.7%), AKA 352(38.6%), bilateral 88 (9.6%)	0-66años, media=4 años	

(Continúa)

TABLA N°1 características de los estudios incluidos									
Características de los estudios			Población				Características de la amputación		
Autor (año)	Ciudad	Diseño de estudio	participantes	Tamaño de la muestra, edad media+-DS, sexo	comorbilidad	indicación	localización	Tiempo desde la amputación	
Hanley (2009)	Washington	Transversal	Pacientes con amputación de ms con al menos 6 meses post amputación	n=104, x=46.88+-14.15 años, varones 75 (72%), mujeres 29(28%)	-	Trauma 83%, infección 8%, vascular 4% gangrena 5% diabetes 0% otros 17%	Encima codo 39%, debajo codo 3%, hombro 3%, muñeca 5%, parcial mano 14% otros 3%	Media 7+-11.51	
Hanley (2007)	Washington	Transversal	Pacientes hospitalizados en un hospital de USA con seguimiento en el pre, intra y post operatorio (hasta 2 años). Amputac mi.	n=57, x=44.2+-12.6 años, varones 68%, mujeres 32%	Diabetes mellitus	Trauma 70%, DM 16%, infección 5%, vascular 4%, otros 5%	Transibial 74%, transfemorral 14%, pie medio 5%, nivel de rodilla 4%, otros 3%	2 años	
Heszlein-Lossius (2018)	Noruega	Transversal	Palestinos con amputación por trauma militar en la Franja de Gaza entre 2006-2014	n=254, x=25.6, varones 92%, mujeres 8%	-	Trauma por proyectil 100%	Unilateral AKA 35%, BKA bilateral 7%, tanto ms como mi 8%		
Hirsh (2010)	Washington	Retrospectivo	Pacientes con amputación adquirida de alguna extremidad reclutados como parte de una encuesta postal	n=335, x=58.9+-14.07 años, varones 72%, mujeres 28%	-	Tumor, DM, vascular pero no diabetes, trauma, infección, trauma, otros*	mi 330 (99%), ms 16 (5%)		
Hnoosh (2014)	Baghdad/Irak	Retrospectivo	Pacientes amputados del mi unilateral por causa traumática. >6m post amp	n=118, x=32+-12.9, varón 97 (82%), mujeres 21(18%)	Vascular, diabetes, hipertensión, otros	Lesiones de guerra 62 (48%) Acciden tránsito 20 (16.9%) Aplastamiento 36 (32%)	BKA 38 (32%), AKA 72 (61%), desart cadera 5 (4.2%), a través rodilla 1 (0.8%), Simétrico 2 (1.6%)	0->5años	
Wartan 1997	UK	Transversal	Exmilitares con amputación de extremidad de larga data	n=526, x=73, varón 100%	-	Trauma 100%	Encima del codo 10.3%, debajo del codo 8.5%. AKA 41.8%, BKA 47.7%	30-50 años	
Streit 2015	Alemania	transversal	Pacientes con amputación mayor de alguna extrmidad	n=122, x= 64.5, +15.4, H=93, M=29	-	Trauma 66%, vascular 24%	Bilateral pir-pierna 89, bilateral mano-brazo 16, pierna-brazo 17	Prom 31.21	

(Continúa)

TABLA N°1 características de los estudios incluidos									
Características de los estudios					Características de la amputación				
Autor (año)	Ciudad	Diseño de estudio	participantes	Población	comorbilidad	indicación	localización	Tiempo desde la amputación	n
Houghton (1994)	UK	Transversal Retrospectivo	Pacientes con amputación unilateral de mi	n=176, x=71a media+DS, sexo en BKA	-	Trauma 98 (55.7%), vascular 78(44.3%)	AKA 74 (42%), BKA 96 (54.5%), nivel rodillón (3.1%)	6 meses-5 años	
Hunter (2008)	Canadá	Transversal	Pacientes con amputación unilateral por debajo del hombro por causa traumática y con uso de prótesis	N=11, x=35.4+-11.8, varones 10 y mujer 1	-	Trauma 100%	Falange prox 1, mitad del radio 4, muñeca 2, carpo 3, mitad del húmero 1	28.3+-9.4 meses	
Ketz (2008)	Alemania	Retrospectivo	Pacientes con al menos una amputación traumática de combate	n=30, varones 100%	-	Lesión directa en combate 12, lesión de combate retrasada 11, no relacionada al combate 2, múltiples causas 4, no responde 1	Mano 2, debajo del codo 1, encima del codo 4, pie 2, BKA 15, AKA 10, no responde 1	9.6 +- 3.7 meses	
Kern (2009)	Alemania	Transversal	Pacientes contactados por una empresa productora de prótesis	n=537, varones 71,1%, mujeres 28,9%	-	Accidente 42.2%, Enfermedad oclusiva vascular 24.74% Tumor 9.1% DM 8,6% Herida de guerra 7.5% Inflamación 6.4% Innato 1.5%	Brazo 4,5%, pierna 95,5%	-	
Kooijman (2000)	Países Bajos	Transversal	Pacientes amputados de miembros superiores	n=72, x=42.2 años, mujeres 15 (21%), varones 57	-	Accidente 56 (78%) Cáncer 11 (15%) Enf vascular 2 (3%), infección 2 (3%) Parálisis del brazo 1 (1%)	Encima del codo 37,5%, bajo el codo 57%, desarticulac codo 5.5%	1 mes-1 año	
Kelle (2017)	Turquía	Transversal y retrospectivo	Pacientes con amputación de mi sin tratamiento	I: n=25, x=55.9, 19 H, 6M. II: n=41, x=58.6, 33H, 8M. III: n=35, x=58.7, 26H	-	Trauma 37, DM39, EVP 12, cáncer 6, infección 4, otro 3	I: Cadera-rodilla II: transibial III. debajo del tobillo	6m-3años	(Contintia)

TABLA N°1 características de los estudios incluidos									
Características de los estudios				Población			Características de la amputación		
Autor (año)	Ciudad /País	Diseño de estudio	participantes	Tamaño de la muestra, edad media+-DS, sexo	comorbilidad	indicación	localización	Tiempo desde la amputación	n
Modirriam (2009)	Irán	Transversal	Pacientes con amputación traumática bilateral de ms	n=140, H=102, M=1, x=20.8+-7.6	Sobrepeso 40%, obesidad 8.2%	Explosión de minas y explosivos 67%	Deudos o muñecas 52.3%, codo 40.1%, transhumeral 7.9%	28-311 meses	
Molton (2007)	USA	transversal	Pacientes con amputación de mi. >6meses	n=375, H 67%, M=33%, X=53.93%+-14.9	-	Trauma 52%, vascular 24%, infección 24%	B KA 55%	1 mes-66 años	
Nikolajsen (1997)	Dinamarca	Prospectivo	Pacientes con dolor preamputación programados para amputación de mi	n=56, x=72, H: 59% M: 41%	Diabetes mellitus 42.8%, amputación previa de extrem contralat 17.8%	DM 42.8%	BKA 55.3%, a través de la artic rodilla 12.5%, AKA 32.1%	1 sem-6 meses	
Parkes (1973)	Londres	transversal	Pacientes con amput de alguna extremidad de etiología no tumoral y <70a	n=46, H:80.4%, M:19.5%	-	-	-	3 sem-13 meses	
Rahimi (2012)	Irán	transversal	Pacientes con amputación bilateral de m.i relacionados con la guerra	n= 335, x=42+-6.3años, H: 96.7%, M: 3%	-	Explosión de granadas 56%, explosión de minas 33%, bombardeo 4.7%	Bilateral BKA37.9%, bilateral AKA 22.4%, combinac de BKA y AK 34.3%	-	
Rayegani (2010)	Irán	Transversal , retrospectivo o	Pacientes con amputación bilateral de m.i, víctimas de guerra	n= 335, x= 42a H: 97.6%, M: 2%	-	Explosión minas 33%, armas 57%, misil 2%, accidente automov 1%, bombardeo 5%	Transtibial 53%, transfemorale 35%, desartic rodilla 6%, hemipelvectomía 0.3%	-	
Richardson (2006)	Inglaterra	Prospectivo	Pacientes con amputación mayor de m.i con EVP	n=52, x=63.8+-10.4, H: 63%, M: 37%	DM 35%, DM y tabaquismo 25%, Tabaquismo 32%, úlcera crónica 3%	EVP 100%	BKA 46%, AKA, 49%, bilateral BKA 3.4%, bilateral AKA 2%	6 meses	

TABLA N°2 Resumen de los factores de riesgo para PLP				
Autor	Factor de riesgo	Desenlace	Medida de asociación	Valor (IC 95%)
Ahmed 2017	1.Dolor preamputación	PLP	OR	2.83 (1.39-5.76)
	2.Complicaciones post operatorias (infección)	PLP	OR	2.5(0.6-11.05)
	3. dolor severo post operatorio	PLP	OR	31.2(8.97-108.5)
	4. Tabaco	PLP	OR	1.4(0.7-2.77)
	5. Depresión	PLP	OR	3.86(1.7-8.5)
Allami 2019	PLP	RLP	OR	2.2 (1.19-4.17)
Hanley 2007	Dolor preamputación	PLP crónico PLP agudo	Coefficiente de regrec estand (beta)	0.29, p<0.05 0.48,p<0.01
Houghton1994	Amputación por trauma	PLP solo inmediato	Rango de Spearman	(P<0.005)
Kooijman 2000	PLS RLP	PLP	RR	11.3 (p=0.001)
		PLP	RR	1.9(p=0.015)
Ephraim 2005	1.Nivel de amputación: miembro inferior	PLP severo	OR	2.5 (1.3-4.7)
	2. ≥ 2 comorbilidades	PLP severo	OR	1.5 (0.8-2.7)
	3.Depresión	PLP severo	OR	2 (1.3-3.2)
Raichle 2015	Nivel alto de ansiedad preoperatoria	PLP en los 5d post operatorios	Correlación orden cero	0.44(0.30-0.62), p≤0.001
Nikolajsen 1997	Dolor preamputación	RLP en la 1°sem		P=0.04
		PLP a los 3meses post		P=0.03
Wartan 1997	PLP	PLS		X2=107.3, P<0.00001