Rev Soc Esp Dolor. 2009;**16(8)**:437-440

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed

NOTA CLÍNICA

Ketamina en el dolor del miembro fantasma

M. Mayo Moldes*, A. Carregal Rañó y T. Fernández Rodríguez

Unidad de Dolor, Hospital Meixoeiro, Vigo, Ponteveda, España

Recibido el 21 de abril de 2009; aceptado el 22 de junio de 2009

PALABRAS CLAVE
Dolor crónico;
Dolor neuropático;
Ketamina;
Miembro fantasma;
NMDA;
Sensibilización central

Resumen
El dolor en miembro fantasma es una de las principales complicaciones a largo plazo tras la amputación de un miembro. Entre las opciones disponibles y que cuentan con respaldo bibliográfico de casos puntuales, se encuentra el uso de la ketamina.
Se presenta el caso de un varón de 65 años, con dolor en miembro fantasma desde hacia 10 años, con respuesta parcial a los anticonvulsionantes y antidepresivos. El paciente refería un dolor basal de 4, medido con la escala visual analógica, y episodios frecuentes de dolor lancinante de 10. El índice de Lattinen tenía un valor de 12 y, además, el paciente estaba deprimido y con afectación de su vida familiar.
Ante esta situación decidimos, tras revisar la bibliografía, citarlo para perfusión continua intravenosa de ketamina.
Evaluamos al paciente a la semana, a los 3 y a los 6 meses con un EVA a los 6 meses de 0 en reposo y con disminución de los episodios de dolor lancinante menos de 2 a la semana, con un EVA en estos episodios de 6, Lattinen de 5 y mejoría del estado de ánimo.
© 2009 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Chronic pain;
Neuropathic pain;
Ketamine;
Phantom limb;
NMDA;
Central sensitization

Ketamine and phantom limb pain

Abstract
Phantom limb pain is one of the main long-term complications of amputation. Among the available options that have been reported in sporadic cases in the literature is the use of ketamine.
We present the case of a 65-year-old man with phantom limb pain for 10 years and partial response to anticonvulsants and antidepressants. The patient reported a baseline visual analog scale (VAS) pain score of 4 and frequent episodes of lancinating pain with a score of 10. The Lattinen index was 12. The patient was depressed with repercussions on his family life.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mayomonica@hotmail.com (M. Mayo Moldes).

1134-8046/$ - see front matter © 2009 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

After reviewing the literature, we decided to administer continuous intravenous ketamine perfusion. The patient was evaluated at 1 week, at 3 months and at 6 months. VAS score at 6 months was 0 with the patient at rest and the number of episodes of lancinating pain was reduced to two per week, with a VAS score of 6, Lattinen index of 5, and improvement in the patient's mood.
© 2009 Sociedad Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dolor en miembro fantasma es una de las principales complicaciones a largo plazo tras la amputación de un miembro. Hasta en un 70% aparece un dolor en el postoperatorio inmediato de la amputación de una extremidad, pero un 50% experimenta dolor después de 5 años de la amputación[1]. Este dolor se asocia a una disminución de la calidad de vida de los pacientes que han sufrido una amputación[2].

Como su fenomenología es poco clara, se han propuesto diferentes teorías: unas acentuando más el carácter periférico, otras el central y, finalmente, otras que intentan integrar ambos aspectos.

Hay publicadas estrategias de tratamiento farmacológico basadas en la mayor evidencia disponible[3], de uso de mecanismos de neuromodulación, así como de otra índole; pero la eficacia de dichas estrategias es, en muchos casos, variable.

Entre las opciones disponibles y que cuentan con respaldo bibliográfico de casos puntuales, se encuentra el uso de la ketamina. La ketamina es un agente anestésico clásico con una creciente utilización en los dolores agudo y crónico, siendo una de sus formas de acción el bloqueo del canal iónico del receptor para el N-metil-D-aspartato (NMDA) de forma dependiente del uso, es decir, ocurre sólo cuando el canal ha sido abierto y de forma estereoselectiva, postulándose que los efectos clínicos que se ven con dosis subanestésicas se deben a esta acción[4,5].

Seguidamente, se describe el caso de un varón con síndrome de miembro fantasma con mala respuesta a los tratamientos convencionales que tras la administración de ketamina presentó abolición mantenida del dolor.

Presentación del caso

Varón de 65 años, portador de un sistema de electrodo de estimulación medular (EEM) para control del dolor secundario a isquemia por arteriopatía periférica e inducción de vasodilatación. Pese a los esfuerzos terapéuticos, la mala evolución de la enfermedad obligó a la realización de una amputación de miembro inferior derecho en noviembre de 1998. Al mes siguiente, el paciente empezó a referir sintomatología compatible con dolor en miembro fantasma.

Se comenzó con doble terapia anticonvulsionante, antidepresivos y analgésicos menores y ajuste de los parámetros del EEM. Se controló el dolor parcialmente, pero persistían episodios de dolor lancinante con escala visual analógica (EVA) = 8.

En 2005, el paciente es remitido a la consulta de manera preferente por el servicio de medicina digestiva, por ser portador de EEM y la posible implicación para el manejo de bisturí con diatermia para polipectomía endoscópica.

Siguiendo las especificaciones de la casa suministradora, se indica al servicio de digestivo la imposibilidad de usar diatermia de onda corta y diatermia de microonda, ya que podría causar el calentamiento del interfaz del electrodo en el tejido pudiendo causarle daño. Entonces, se recomendó el uso de electrocoagulación bipolar. El servicio de digestivo comentó que no se puede realizar la polipectomía endoscópica con electrocauterización bipolar; además, tras consulta con el servicio de cirugía general, se consideró que sólo se debe practicar una colectomía total previa biopsia y filiación anatomopatológica de sus lesiones.

Ante esta situación clínica, se decidió valorar la efectividad real del EEM tras 7 años de funcionamiento y, en caso de ineficacia, proceder a su retirada para poder realizar la polipectomía endoscópica mediante diatermia habitual. Para ello se apagó el EEM y se citó al paciente para valoración después de 1 mes.

En esta cita el paciente evaluó su dolor de base con una EVA = 4 con episodios de dolor paroxístico de EVA = 7. Su grado de incapacidad era similar estando el electrodo encendido o apagado. Tras 6 meses de seguimiento con el electrodo apagado y sin cambios en la situación clínica, se decidió la retirada del EEM y proceder a la polipectomía endoscópica.

El dolor del miembro fantasma fue empeorando a lo largo de los años y con respuesta parcial a los anticonvulsionantes y antidepresivos. El paciente siguió con una EVA basal de 4 y episodios cada vez más frecuentes de dolor lancinante de 10. Respecto a su calidad de vida, el índice de Lattinen ofrecía un valor de 12 y, además, el paciente estaba deprimido y con afectación de su vida familiar.

Ante esta situación, se decidió, tras revisar la bibliografía, citarlo para perfusión continua de ketamina a una dosis de 0,4 mg/kg en 60 min, en sesiones diarias durante 1 semana. Se administró como premedicación 1 mg de midazolam.

Los únicos efectos adversos referidos por el paciente durante las perfusiones fueron mareo y somnolencia.

Se evaluó al paciente a la semana, a los 3 y a los 6 meses, con una EVA a los 6 meses de 0 en reposo y con disminución de los episodios de dolor lancinante de menos de 2 a la semana, con un EVA en estos episodios de 6 y que le duran un máximo de 10 s, Lattinen de 5 y mejoría del estado de animo muy importante. Es dado de alta de la unidad al año de seguimiento, dada la abolición casi completa del cuadro sin medicación.

Discusión

El dolor en miembro fantasma es una de las causas reconocidas de dolor neuropático de origen periférico, aunque finalmente también haya un componente central. Esta idea se basa en 2 argumentos:

- La amputación implica la sección de los nervios del miembro y, por tanto, de todos sus aferentes sensitivos primarios. En muchos casos, una consecuencia de esto es la formación de neuromas (regeneraciones axonales anómalas) que generan estímulos aferentes anormales y dolor; pero este fenómeno de origen periférico no explica el problema en su totalidad, ya que tan sólo en un 50% de los bloqueos del tronco nervioso se produce la desaparición del dolor
- La pérdida de nervios eferentes tras una lesión en la médula espinal o la ablación de una raíz nerviosa va a provocar desinhibición de las neuronas del asta dorsal de la médula, produciendo un dolor en el miembro amputado. Más recientemente, la plasticidad espinal y supraespinal y la reorganización del córtex somatosensorial tras la amputación de un miembro se han visto como causantes del dolor del miembro fantasma.

Además, hay evidencias de que esta hiperexcitabilidad está mediada por aminoácidos excitadores que activan al receptor NMDA. Estos receptores NMDA están relacionados con los procesos de aprendizaje, memoria y con la plasticidad neuronal[6], relacionándose con el inicio y mantenimiento de la sensibilización central[7]. Estas hipótesis han dado lugar a nuevas opciones de tratamiento farmacológico.

A la hora de buscar evidencias en el manejo farmacológico, el estudio de la European Task Force[3] lo clasifica bajo el epígrafe de "otras causas menos estudiadas", siendo difícil encontrar estudios de calidad que avalen la eficacia de las diferentes estrategias de tratamiento, y los existentes contienen un número pequeño de pacientes.

Un aspecto a destacar en el paciente con dolor en miembro fantasma es que sobre él pueden converger otras causas de dolor, que pueden precisar un manejo diferente[8]. Así, si en la exploración física se detectase una zona de dolor puntual que al presionarla desencadenase un brote paroxístico, podríamos encontrarnos ante la presencia de un neuroma, en cuyo caso podría ser necesario su enterramiento quirúrgico. En caso de detectarse dolor de la cicatriz, éste podría responder a la aplicación de cremas de lidocaína, iontoforesis o desactivación con infiltraciones de anestésico local.

Al estructurar un tratamiento, nosotros suscribimos los postulados de la EFNS[3] de tratamiento del dolor neuropático y aplicamos dichas recomendaciones al tratamiento de dolor en miembro fantasma. Así, consideramos fármacos de primera línea a los anticomiciales, presentando el mayor grado de evidencia la gabapentina junto con la pregabalina. También se consideran fármacos de primera elección en el dolor neuropático los antidepresivos tricíclicos[3,9] (entre ellos la amitriptilina) y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (duloxetina y velafaxina); estos 2 grupos son los que presentan mayor grado de evidencia.

En muchas ocasiones, ante la falta de respuesta a los tratamientos farmacológicos habituales, es necesario recurrir al empleo de la neuromodulación. Aun así, estos métodos de neuromodulación pueden fracasar (como la estimulación medular de nuestro caso) o simplemente ser rechazados por el paciente.

Llegado a este punto, la revisión de la bibliografía ofrece diferentes opciones, hay múltiples referencias a tratamientos con éxitos ocasionales, como el uso de la acupuntura, TENS, lidocaína, capsaicina o ketamina[8,9].

La ketamina es un fármaco anestésico disociativo; este término hace referencia tanto a la respuesta clínica del paciente anestesiado como al mecanismo de acción anestésico, ya que tiene una acción dual; por un lado, deprime la actividad neuronal en zonas de la corteza asociativa y tálamo, al tiempo que produce una activación del sistema límbico.

Igualmente, hay evidencias de que podría deprimir la transmisión de impulsos en la formación reticular, lugar implicado en la transmisión y modulación del dolor.

Bajo el punto de vista molecular, la ketamina puede desarrollar sus efectos analgésicos mediante la interacción con 3 sistemas diferentes: el bloqueo de los canales de sodio, la unión al receptor opiáceo μ (tanto cerebrales como espinales) y el bloqueo del receptor NMDA localizado en las astas posteriores de la médula espinal.

Una posible explicación para la eficacia de la ketamina en el caso presente y en otros publicados podría radicar en las acciones medulares de la ketamina sobre los receptores NMDA de las astas posteriores y su capacidad para la reversión de los efectos en la plasticidad neuronal que los impulsos nociceptivos inducen en la médula espinal, como la hiperalgesia secundaria, la alodinia o el dolor espontáneo[4,5,10].

De cualquier forma, no se puede descartar que los otros mecanismos de acción de la ketamina (bloqueo de canales del sodio y agonista opiáceo), junto con su acción en otras localizaciones extramedulares, pero relevantes para la modulación de la nocicepción (formación reticular, tálamo o sistema límbico), puedan contribuir a su eficacia.

No podemos olvidar que el dolor en miembro fantasma, aun siendo un fenómeno inicialmente periférico, finalmente puede poner en marcha fenómenos centrales tanto medulares como corticales (desorganización de la corteza somatosensitiva y motora).

Por todo ello, consideramos que la ketamina podría ser un coadyuvante efectivo para el control del dolor del miembro fantasma refractario al tratamiento farmacológico convencional. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos, muestras homogéneas y de mayor tamaño, que permitan ofrecer conclusiones firmes acerca de este fármaco.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bloomquist T. Amputation and phantom limb pain: a pain-prevention model. AANA J. 2001;69:211-7.

2. Van der Schans CP, Geertzen JH, Schoppen T, Dijkstra PU. Phantom pain and health-related quality of life in lower limb amputees. J Pain Symptom Manage. 2002;24:429-36.
3. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol. 2006;13:1153-69.
4. Klepstad P, Maurset A, Moberg ER, Oye I. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. Eur J Pharmacol. 1990; 187:513-8.
5. Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. J Pharmacol Exp Ther. 1992;260:1209-13.
6. Urban L, Thompson SWN, Dray A. Modulation of spinal excitability: cooperation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. Trends Neurosci. 1994;17:432-8.
7. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. Current Op Anaesth. 1995;8:445-9.
8. Halbert J, Crotty M, Cameron I. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. Clin J Pain. 2002;18:84-92.
9. Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. Rev Soc Esp Dolor. 2006;5:312-27.
10. Castro-Lopes JM. Fisiopatología del dolor neuropático. En: Serra Catafau J, editor. Tratado de dolor neuropático. Buenos Aires-Madrid: Médica Panamericana; 2006.