



Departamento
de Anestesiología



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Prevención y tratamiento del dolor postamputación

María José Otero¹, Jennifer Larrarte¹, Agustín Fischer¹, Santiago Fontao¹,
Marta Surbano², Juan Riva³

1. Asistente Departamento de Anestesia del Uruguay, Udelar.
2. Prof Agregado Departamento de Anestesia del Uruguay, Udelar.
3. Profesor Departamento de Anestesia del Uruguay, Udelar.

Departamento de Anestesiología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar

Resumen

La amputación mayor es una causa importante de morbimortalidad. Su indicación más frecuente es la enfermedad vascular periférica. El dolor crónico post amputación tiene una prevalencia estimada entre el 50 y 80% y afecta significativamente la calidad de vida en estos pacientes. Dentro del mismo se reconocen tres entidades clínicas: Dolor de Miembro Fantasma, Sensación de Miembro Fantasma y Dolor de Miembro Residual, cada uno con características definitorias. La multiplicidad de mecanismos fisiopatológicos responsables del Dolor Postamputación, es una de las razones de su difícil tratamiento. Por este motivo, la prevención del desarrollo de este síndrome es de enorme importancia. Se han descrito varios factores de riesgo, siendo el dolor perioperatorio el de mayor relevancia y en el que podemos tener un rol activo. La evidencia demuestra que el abordaje multidisciplinario utilizando un pan analgésico multimodal es la forma óptima de atención a estos pacientes. El uso de anestesia regional, entre ellas la peridural, ha demostrado ser una herramienta útil en el control del dolor perioperatorio, y con ello podría disminuir la incidencia de Dolor Postamputación. Futuros estudios de mayor rigor metodológico serán necesarios para confirmar esta afirmación

Introducción

Aproximadamente 202 millones de personas están afectadas por enfermedad arterial de miembros inferiores en todo el mundo. Suele aparecer después de los 50 años, con un aumento exponencial después de los 65 años.¹ El número total de personas con enfermedad arterial de miembros inferiores está en auge, con un crecimiento del 23% en la última década como resultado del aumento de la población total, envejecimiento global y mayor incidencia de diabetes y tabaquismo.²

La amputación mayor es una causa importante de morbilidad y mortalidad. El dolor después de la amputación afecta significativamente la calidad de vida y la recuperación postoperatoria,³ con una alta prevalencia que varía entre 50-80% según diversos estudios⁴. Se considera una de las afecciones dolorosas más difíciles de tratar, como lo demuestra la gran cantidad de ensayos que se siguen realizando. Una gran parte de su intratabilidad se debe a los innumerables mecanismos fisiopatológicos subyacentes como veremos más adelante. El propósito de esta revisión es realizar una breve reseña acerca de las definiciones, mecanismos y factores de riesgo, así como proporcionar un marco basado en la evidencia para formular estrategias de prevención y tratamiento del dolor perioperatorio en la amputación de miembros inferiores.

Definiciones y epidemiología

La indicación más común para la amputación de miembros inferiores es la enfermedad vascular periférica, que causa infecciones crónicas, dolor isquémico crónico, úlceras crónicas y necrosis. Una minoría de las amputaciones se realizan por cáncer, traumatismos, infecciones sépticas o por motivos congénitos⁵.

El dolor crónico postamputación es un término que abarca un conjunto de condiciones, incluido el dolor del miembro fantasma (DMF), las sensaciones del miembro fantasma (SMF) y el dolor del miembro residual o dolor del “muñón”(DMR). Es de destacar que cada una de estas definiciones denota un grupo variable de síntomas⁵ (Tabla 1). El DMF es una sensación dolorosa o desagradable que el paciente percibe en la extremidad ausente. Puede localizarse en toda la extremidad o en una región de la extremidad faltante. La sensación fantasma es una percepción no dolorosa que proviene del miembro perdido. El DMR o dolor del muñón es común inmediatamente después de la cirugía y generalmente disminuye con la cicatrización de la herida⁶. Sin embargo, puede persistir cuando existen causas identificables que incluyen heridas abiertas o sin cicatrizar, infecciones, anomalías óseas, atrapamiento de nervios y neuromas⁷. La incidencia de estas condiciones es variable de acuerdo a los estudios consultados: la incidencia de DMF en amputaciones mayores varía del 50 al 80%, del cual el 75% se desarrolla durante los primeros días postoperatorios⁶. Las sensaciones fantasmas y el dolor de muñón están presentes entre el 40% y el 90% de las veces aproximadamente.⁸

También es importante considerar que estas condiciones pueden existir simultáneamente; es decir, un paciente puede experimentar DMR y DMF. De hecho, casi la mitad de las personas con DMF tienen o han tenido DMR al mismo tiempo, y el propio DMR ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de DMF⁹.

Tabla 1. Presentación Clínica

Sensaciones fantasmas	Percepciones no dolorosas 24 hs postop hasta 6 meses Sensaciones cinéticas, cinestésicas, exteroceptivas, “telescoping”
Dolor del miembro residual	Dolor del “muñón”. Aparece en postoperatorio inmediato. Disminuye con la cicatrización de la herida. Factor de riesgo para dolor de miembro fantasma.
Dolor de miembro fantasma	Sensación dolorosa en el miembro ausente Tipo neuropático y/o nociceptivo Ocurre dentro de los primeros 6 meses y puede persistir años

Mecanismos fisiopatológicos

El tratamiento del dolor postamputación es muy desafiante porque los mecanismos subyacentes son de naturaleza multifactorial. La dificultad para identificar un mecanismo concreto que pueda abordarse directamente da como resultado las barreras para el diseño del tratamiento. La fisiopatología subyacente puede clasificarse en términos de mecanismos supraespinales, espinales y periféricos.

A nivel periférico el daño del nervio axonal inicia un proceso inflamatorio con el consiguiente brote regenerativo que da como resultado la formación de un neuroma⁵. Los neuromas son terminaciones de fibras A y C desorganizadas que se caracterizan por presentar actividad ectópica, mayor sensibilidad mecánica y mayor quimiosensibilidad a las catecolaminas⁴. La expresión alterada de las moléculas de transducción, la regulación al alza de los canales de sodio sensibles al voltaje, la regulación a la baja de los canales de potasio y el desarrollo de nuevas conexiones no funcionales entre los axones (efapsis) conduce a un estado de hiperexcitabilidad y una entrada de impulsos aferentes espontáneos hacia la médula espinal¹⁰.

Los mecanismos espinales asociados con la generación y modulación del dolor postamputación implican cambios tanto funcionales como anatómicos en la médula espinal⁴. Después de la desafereciación de la información periférica, las neuronas del asta dorsal se someten a un proceso denominado sensibilización, que describe un estado de hiperexcitabilidad que resulta en una facilitación de la información nociceptiva ascendente. Además, estos cambios conducen a una disminución de la señalización inhibitoria descendente desde el tronco del encéfalo⁵. Los desequilibrios en la noradrenalina, serotonina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) se han implicado en este proceso¹⁰. La alteración de la entrada periférica a la médula espinal también puede provocar cambios anatómicos. Las neuronas de segundo orden (lámina II del asta dorsal) comienzan a recibir señales de umbral bajo de las fibras Ab mecanosensibles, en lugar de las señales de umbral alto que normalmente recibían de las fibras C que se generan luego de la lesión del nervio periférico. Como resultado, la información aferente se malinterpreta como nociceptiva⁴.

Los mecanismos supraespinales implican principalmente la reorganización de la corteza somatosensorial primaria (S1). Las áreas corticales que representan la extremidad amputada se reemplazan por áreas adyacentes de la corteza somatosensorial, con el resultado final de un mapa de representación cortical reorganizado^{4,5}. La reorganización cortical conduce al desarrollo de circuitos anormales y patrones de activación que codifican señales de dolor. Cuanto mayor es el tamaño del área desafereciada y la extensión de la reorganización cortical, más intenso es el DMF¹⁰.

Por último, algunos autores plantean la hipótesis de que la desregulación simpática es otro mecanismo que es-

timula y mantiene el DMF. Fisiológicamente, está bien establecido que las fibras simpáticas no influyen en las aferencias nociceptivas en condiciones normales. Sin embargo, puede haber activación simpática de receptores de noradrenalina sensibilizados/patológicos en el neuroma o transmisión aferente desencadenada simpáticamente¹⁰.

Factores de riesgo

Una vez establecido, el dolor de miembro fantasma es extremadamente difícil de tratar de forma eficaz. En la literatura se han identificado varios factores de riesgo para DMF (Tabla 2)^{9, 11, 12, 13, 14}.

Hanley et. al demostraron que la intensidad del dolor previo a la amputación y el dolor agudo postoperatorio son unos de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de dolor de miembro fantasma y dolor del miembro residual¹³. En este sentido debemos tener presente el concepto de analgesia preventiva que se refiere al intento de prevenir el dolor crónico mediante una intervención temprana antes de que ocurra, es decir, antes y durante la cirugía¹⁵. En consecuencia, se ha demostrado que el manejo óptimo del dolor perioperatorio es una estrategia útil no sólo para reducir la intensidad del dolor postoperatorio, sino también la incidencia del dolor de miembro fantasma¹⁶.

Además del dolor, existen otros factores que contribuyen al desarrollo del dolor crónico postamputación, y que deben ser evaluados e intervenidos cuando sea posible, como el uso crónico de opioides, factores psicológicos (personalidad catastrófica, ansiedad, depresión), entre otros.

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de dolor de miembro fantasma

Edad > 65 años
Factores genéticos
Ansiedad, depresión
Personalidad catastrófica
Área quirúrgica amplia (mayor asociación con desarrollo de neuromas)
Uso preoperatorio de opioides/Tolerancia a los opioides
Dolor previo a la amputación
Intensidad del dolor agudo perioperatorio
Desarrollo de dolor del muñon o sensaciones fantasmas
Complicaciones quirúrgicas (infección dehiscente, etc)

Tratamiento

El tratamiento del dolor crónico postamputación es un verdadero desafío, por dos motivos fundamentales; 1) una vez establecido, el dolor de miembro fantasma es extremadamente difícil de tratar de forma eficaz⁷ y 2) la vulnerabilidad de la población de pacientes, muchos con enfermedades subyacentes y polifarmacia. La selección de analgésicos adecuados para este grupo de pacientes está limitada debido a factores como insuficiencia renal, uso de medicamentos anticoagulantes y el riesgo de efectos adversos que aumentan con la edad⁶.

Así lo demostró una revisión de Librería Chocrane cuyo objetivo fue resumir la evidencia en cuanto a la efectividad de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento del DMF ya establecido. Los autores concluyeron que la eficacia a corto y largo plazo de la toxina botulínica, los opioides, los antagonistas del receptor NMDA, los anticonvulsivos, los antidepresivos, la calcitonina y los anestésicos locales para obtener resultados clínicamente relevantes, incluidos el dolor, la función, el estado de ánimo, el sueño, la calidad de vida, la satisfacción con el tratamiento y los efectos adversos sigue sin estar clara. Tan sólo un pequeño grupo de fármacos como la morfina, la gabapentina y la ketamina demostraron una eficacia analgésica a corto plazo favorable en comparación con el placebo¹⁷.

Por los motivos antes mencionados y además reconociendo que el dolor perioperatorio intenso después de una amputación se ha asociado con una mayor prevalencia de DMF^{13,14}, hacemos hincapié en que nuestros mayores esfuerzos deben estar dirigidos para controlar agresivamente el dolor perioperatorio ya que este hecho es el que tiene el potencial de disminuir la prevalencia del DMF.

La analgesia multimodal en el escenario perioperatorio ha cobrado relevancia en los últimos tiempos. Implica el uso simultáneo de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción, con efectos sinérgicos y aditivos, con el fin de lograr un adecuado control del dolor reduciendo el riesgo de aparición de efectos adversos y el consumo de opioides¹⁸. Dentro de las estrategias de tratamiento multimodal se incluyen técnicas regionales, AINE, paracetamol, ketamina, opioides, anestésicos locales y gabapentinoides, entre otros. Esta revisión no pretende definir cada una de ellas, sino destacar aquellas que han demostrado los mejores resultados. Por tal razón, las técnicas regionales son la principal intervención que los autores consideran que es imprescindible desarrollar a continuación.

Analgesia peridural

Las técnicas regionales se han considerado una estrategia eficaz en el tratamiento del dolor perioperatorio⁶. Muchos investigadores han intentado encontrar formas de evitar la sensibilización espinal a largo plazo mediante

el bloqueo de la información nociceptiva. El área que mejor se ha estudiado es el uso de anestesia epidural para la prevención del DMF.

El primer estudio que despertó el interés por esta técnica fue un pequeño trabajo (n=25) de Bach et al¹⁹ en 1988, donde se observó una prevalencia de DMF significativamente menor en pacientes con analgesia epidural perioperatoria aplicada de manera rigurosa. Múltiples trabajos posteriores han sido consistentes con los mismos resultados. Un ensayo controlado aleatorizado realizado por Karanikolas¹⁶ y colegas en 2011 demostró que la analgesia perioperatoria optimizada, utilizando analgesia epidural comenzando 48 h antes y continuando durante 48 h después de la amputación de la extremidad inferior, se asocia con una reducción de la intensidad, prevalencia y frecuencia del DMF hasta 6 meses después de la amputación. Sin embargo otros estudios no han podido confirmar los mismos resultados. Por ejemplo, un ensayo prospectivo aleatorizado realizado por Nikolajsen²⁰ et al. demostró que la analgesia epidural perioperatoria no redujo la prevalencia de DMF o DMR. Por lo tanto, podemos decir que la evidencia general es contradictoria, con varios estudios que sugieren que la anestesia epidural perioperatoria podría disminuir la incidencia de DMF, mientras que otros estudios no han podido demostrar este impacto positivo⁵. Sin embargo, si cotejamos todos estos trabajos, del análisis surge que la oportunidad de la aplicación de las técnicas regionales es un factor crítico. Los estudios que demostraron que la analgesia epidural era efectiva fueron aquellos en los que la misma se implementó 24 h o más antes de la cirugía^{19, 21, 16}. Otra variable que afecta los resultados de los estudios es la heterogeneidad del tratamiento del dolor en el grupo control⁵.

Por lo tanto podemos concluir que la infusión de anestésicos locales con o sin adyuvantes por vía peridural instaurada de manera precoz y continuada en el perioperatorio está fuertemente recomendado en el tratamiento de estos pacientes.

Analgesia perineural

Existe un subconjunto importante de amputados con comorbilidades que requieren anticoagulación, lo que limita el uso de técnicas de anestesia regional neuroaxial, siendo la infusión de anestésicos locales por catéteres periféricos perineurales una alternativa válida.

En un pequeño estudio piloto, Fisher y Meller encontraron una disminución significativa en la necesidad de analgésicos a demanda en comparación con un grupo de control retrospectivo, cuando se administró una infusión perineural por catéter periférico²².

El ensayo más reciente sobre la eficacia preventiva de los bloqueos de nervios periféricos fue realizado por Hunt y sus colegas, y asignaron al azar a 80 pacientes a una infusión perineural de anestésico local o placebo durante 96 h²³. Los autores encontraron un nivel generalmente

bajo de dolor del miembro fantasma, con una enorme variabilidad interindividual.

Por último, una revisión sistemática comparó el uso de analgesia epidural versus analgesia perineural versus analgesia sistémica, encontrando superioridad en cuanto a efectividad analgésica de las técnicas regionales sobre la analgesia sistémica en las primeras 72 horas⁶.

Recuperación mejorada después de la cirugía de amputación de miembro inferior

El enfoque actual para prevenir el dolor crónico postamputación difiere enormemente entre las instituciones médicas. Confiamos que la perspectiva de trabajo debe ir más allá del manejo del dolor únicamente, en una cirugía mayor tan compleja como la amputación de miembros inferiores, más bien debemos enfocarnos en un conjunto de intervenciones que promuevan la recuperación inmediata y la rehabilitación funcional a largo plazo. Desafortunadamente no está ampliamente establecido el uso de protocolos estandarizados de manejo perioperatorio en amputaciones de miembros inferiores.

La recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS) es un programa de atención perioperatoria integral que utiliza las mejores prácticas basadas en evidencia para lograr una recuperación temprana de los pacientes sometidos a una cirugía mayor. Se ha demostrado que la implementación de protocolos ERAS acelera la recuperación con menos complicaciones, menos reingresos y mayor satisfacción del personal y del paciente después de una cirugía mayor²⁴. Matheny et al. implementaron un protocolo con un conjunto de intervenciones pre, intra y postoperatorias que incluyen evaluación y asesoramiento preoperatorios, empleo de anestesia multimodal y regional, terapia física y ocupacional, y la colocación estandarizada de prótesis²⁵. El grupo al cual se le implementó este protocolo presentó de manera estadísticamente significativa una menor incidencia de DMF, con una estancia hospitalaria más corta y un uso protésico más rápido, en comparación con el grupo control que no recibió el protocolo.

Gónima Valero y colegas²⁶ proponen un enfoque multidisciplinario con diferentes estrategias terapéuticas: farmacológicas, técnicas regionales, apoyo psicológico, fisioterapia, entre otras que permiten un abordaje integral del paciente. Si bien la evidencia disponible actualmente tiene debilidades metodológicas que impiden recomendaciones de alto grado, el algoritmo de manejo propuesto por éstos autores se basa en las estrategias con mejor evidencia en el control del dolor agudo perioperatorio y en la recuperación temprana de la funcionalidad (Figura 1 y 2). A continuación se detallan los pasos de este algoritmo:

Paso 1. Realizar una historia clínica detallada e identificar los factores de riesgo para DMF.

Paso 2. Evaluación del dolor, incorporando herramientas validadas para el diagnóstico del dolor neuropático como la escala DN4 (por sus siglas en francés Douleur Neuropathique 4), e iniciar el uso de gabapentinoides desde el preoperatorio en caso que esté indicado.

Paso 3. Iniciar un plan de manejo de analgesia multimodal que involucra tanto técnicas regionales como analgesia sistémica.

Paso 4. Si no existen contraindicaciones, las técnicas regionales deben ser la prioridad en estos pacientes ya que han demostrado los mejores resultados y son la primera opción terapéutica que debemos considerar en estos pacientes.

Paso 5. Si el paciente no presenta contraindicaciones para el uso de catéter epidural, se debe iniciar una infusión epidural de anestésicos locales con o sin adyuvantes (opioides) para un alivio optimizado del dolor, comenzando 48 horas antes de la cirugía hasta un mínimo de 72 horas después de la cirugía.

Paso 6. En caso de contraindicación para la analgesia epidural por anticoagulación y/o efectos secundarios graves, se debe considerar el uso de un catéter perineural tunelizado, comenzando 48 horas antes de la cirugía hasta un mínimo de 72 horas después de la cirugía.

Paso 7. Evaluar continuamente la respuesta al dolor y si no hay una reducción significativa del mismo iniciar una analgesia controlada por el paciente con morfina intravenosa.

Paso 8. Analgesia sistémica multimodal con el uso de adyuvantes como: ketamina y lidocaína intravenosa, tramadol, paracetamol y antiinflamatorios no esteroides (según riesgo cardiovascular y gastrointestinal).

Conclusiones

El DMF ocurre hasta en el 80% de los pacientes, con gran impacto en la calidad de vida, productividad y el ámbito psicosocial. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los fenómenos del dolor postamputación aún siguen sin comprenderse del todo. A pesar de ello las opciones de tratamiento se dirigen a las diferentes vías de transducción y percepción del dolor. El dolor isquémico previo a la amputación y el dolor agudo durante el intra y postoperatorio son uno de los principales factores de riesgo para padecer DMF, siendo el tratamiento realmente complejo y desafiante. Por lo tanto, nuestros mayores esfuerzos deben estar dirigidos hacia el control agresivo del dolor perioperatorio ya que puede tener el potencial de disminuir la prevalencia de DMF. La evidencia actual sugiere que la implementación de una estrategia que utilice un protocolo de analgesia multimodal y multidisciplinario es lo que ha demostrado mejores resultados en cuanto a disminución del DMF y mejor recuperación y rehabilitación a corto y largo plazo, siendo las técnicas regionales con o sin adyuvantes las que han demostrado los mayores beneficios. Se requiere estudios de mayor rigor metodológico para lograr evidencia de mayor nivel de recomendación.

Figura 1. Manejo perioperatorio del paciente coordinado para amputación de miembros inferiores.
Tomado de: E. Gónima Valero et al. Perioperative management of painful phantom limb syndrome: a narrative review and clinical management proposal. 2023 (37): 194-208

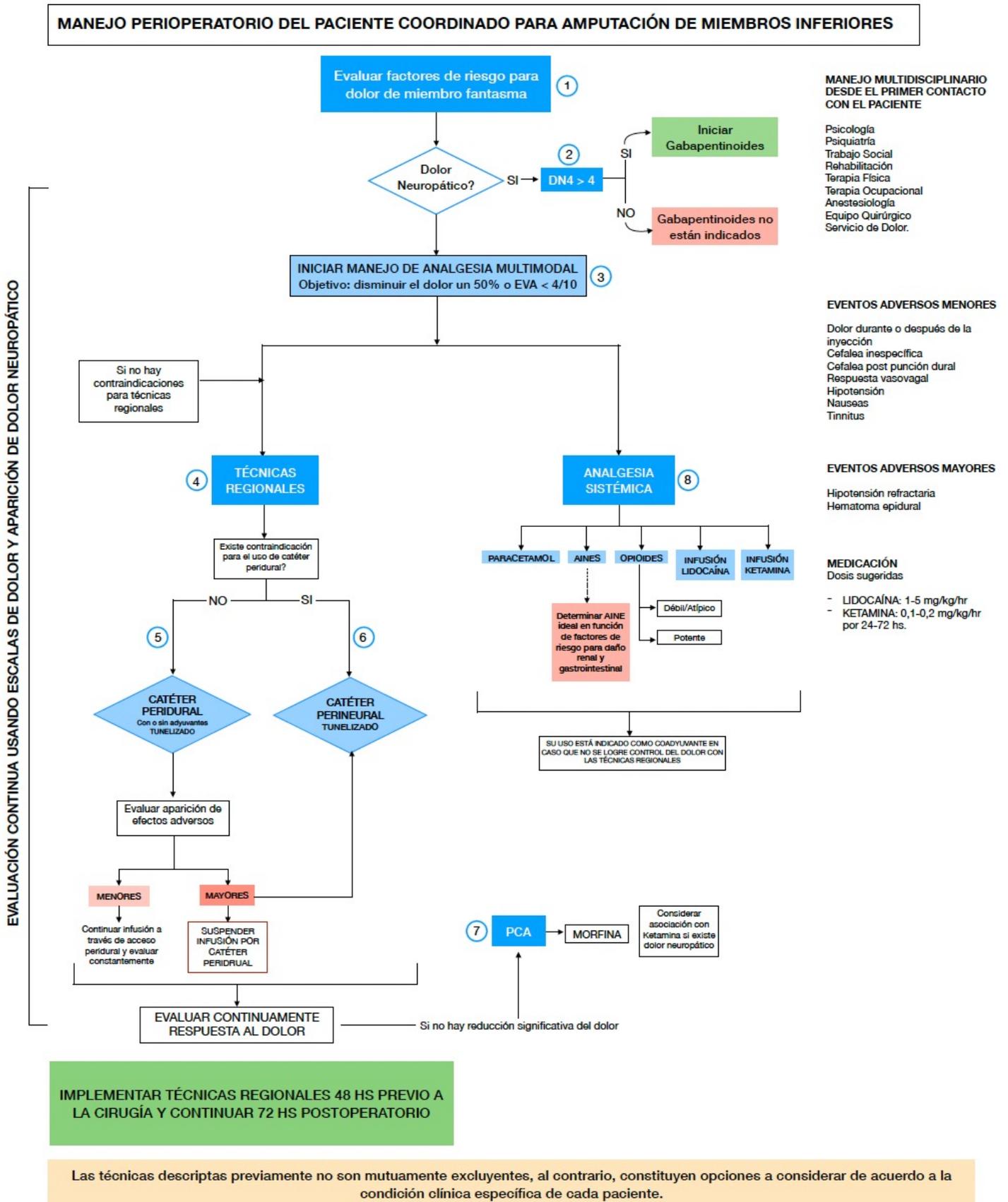


Figura 2. Manejo farmacológico del paciente coordinado para amputación de miembros inferiores. Tomado de: E. Gónima Valero et al. Perioperative management of painful phantom limb syndrome: a narrative review and clinical management proposal. 2023 (37): 194-208.

MANEJO FARMACOLÓGICO			
Droga	Dosis	Comentarios	Nivel de evidencia
Técnicas regionales			
Analgésia epidural • Bupivacaína 0,125%-0,25%. • Lidocaína 1%.	Infusión continua 5-8 ml/hr	<ul style="list-style-type: none"> Comenzar como estrategia para control de dolor agudo perioperatorio, 48 hs previo a la cirugía Continuar 72 hs en postoperatorio Considerar uso de adyuvantes como opioides 	Control de dolor agudo (Nivel 1), a los 6 meses (Nivel 2) y mayor a 6 meses el beneficio es incierto
Cateter perineural Bupivacaína 0,125%	Infusión continua 0,1 ml/k/hr hasta 6 ml/hr	<ul style="list-style-type: none"> 48 hs previo a la cirugía hasta un mínimo de 72 hs en postoperatorio 	Control de dolor agudo (Nivel 1) Prevención de dolor de miembro fantasma (Nivel 3)
Analgésia sistémica			
Paracetamol (vo)	Hasta 3 gr día	Precaución en disfunción hepática	Beneficio incierto en dolor de miembro fantasma (Nivel 2)
AINES (vo)	Depende del AINE seleccionado	Individualizado según factores de riesgo cardiovasculares y gastrointestinal	Control de dolor agudo (Nivel 1) Prevención de dolor de miembro fantasma (Nivel 3)
Lidocaína (iv)	1-3 mg/kg/hr por 48hr	Dolor neuropático agudo y crónico	Prevención de dolor crónico (Nivel 2) Prevención de dolor de miembro fantasma (Nivel 3)
Ketamina (iv)	0,1–0,2 mg/kg/hr por 24–72hr para dolor agudo o 0,4–0,5 mg/kg por 45–60 min en dolor de miembro fantasma ya establecido.	Contraindicado en hipertensión endocraneana u ocular, alto riesgo de enfermedad coronaria, historia de psicosis, síndrome simpaticomimético, trasplante hepático reciente y porfiria.	Efecto analgésico sólo durante el tiempo de administración, pero no tiene efecto a largo plazo
Opioides (iv)	Manejo de dolor agudo perioperatorio	Analgesia controlada por el paciente (PCA). Morfina: <ul style="list-style-type: none"> Dosis: 1 mg Intervalo de cierre: 10 min Máxima dosis en 4 hs: 10 mg. 	Nivel 1
Gabapentinoides (vo)	Gabapentina <ul style="list-style-type: none"> 400-2400 mg/día 600-1200 mg 1-2 hr previo a la cirugía Pregabalina <ul style="list-style-type: none"> 25-300 mg/día 150-300 mg 1-2 hr previo a la cirugía. 	Titulación de la dosis y mantenimiento por 30 días. Evaluar efectos adversos dosis limitante: somnolencia, cefalea, náuseas.	Nivel 2
Niveles de evidencia: • Nivel 1: Meta-análisis, revisión sistemática. • Nivel 2: ECA con buen poder estadístico, estudios de cohorte o caso controles con bajo riesgo de sesgo. • Nivel 3: Estudios retrospectivos, reporte de casos. • Nivel 4: casos clínicos, opinión de expertos.			

Referencias bibliográficas

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–40. [10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39: 763–816.
3. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001;87:107–16.
4. Stone AB, Hollmann MW, Terwindt LE, Lirka P. Chronic post amputation pain: pathophysiology and prevention options for a heterogeneous phenomenon. *Curr Opin Anesthesiol* 2023, 36:572–579. DOI:10.1097/ACO.0000000000001298
5. E. Hsu and S. P. Cohen, “Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment,” *Journal of Pain Research*, vol. 6, pp. 121–136, 2013.
6. Von Plato H, Kontinen V, Hamunen K. Efficacy and safety of epidural, continuous perineural infusion and adjuvant analgesics for acute postoperative pain after major limb amputation – a systematic review. *Scand J Pain* 2018; 18(1): 3–17.
7. Clayton Culp CJ, Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician* 2022; 25:E941-E957.
8. Benedetta MG, De Santisa L, Marianib G, Donatia D, Bardellib R, Perronec M, Brunellid S. Chronic pain in lower limb amputees: Is there a correlation with the use of perioperative epidural or perineural analgesia? *NeuroRehabilitation* (2021). DOI:10.3233/NRE-210077.
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:e0240431.
10. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN. Phantom Limb Pain: A Systematic Neuroanatomical-Based Review of Pharmacologic Treatment. *Pain Medicine* 2014; 15: 292–305.
11. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to preamputation limb pain. *Pain* 1985; 21:267–278.
12. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, et al. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72:393–405.
13. Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain*. 2007;8(2):102–109. doi:10.1016/j.jpain.2006.06.004.
14. Srivastava D. Chronic post-amputation pain: peri-operative management – Review. *British Journal of Pain* 2017, Vol 11(4) 192–202. <https://doi.org/10.1177/204946371773>.
15. Ypsilantis E, Tang TY. Pre-emptive Analgesia for Chronic Limb Pain After Amputation for Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 1139-1146. DOI: 10.1016/j.avsg.2010.03.026.
16. Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, Monantera G, Kiekkas P, Papadoulas S, Swarm RA, Filos KS. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiology*. 2011;114(5):1144– 1154. doi:10.1097/ALN.0b013e-31820fc7d2.
17. Alviar MJM, Hale T, Lim-Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD006380. DOI: 10.1002/14651858.CD006380.pub3.
18. O’Neill A, Lirk P. Analgesia Multimodal. *Anesthesiology Clin* 40 (2022) 455–468.
19. Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 33:297–301.
20. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Kroner K, Jensen TS: Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997; 350:1353–7.
21. Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Dark

CH. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76(5):324–326.

22. Fisher A, Meller Y. Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery – a pilot study. *Anesth Analg* 1991;72:300–3.

23. Hunt W, Nath M, Bowrey S, et al. Effect of a continuous perineural levobupivacaine infusion on pain after major lower limb amputation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2023; 13:e060349.

24. Tanious MK, Ljungqvist O, Urman RD. Enhanced recovery after surgery: history, evolution, guidelines, and future directions. *Int Anesthesiol Clin* 2017;55:1-11.

25. Matheny H, Woo K, Siada S, et al. Communitywide feasibility of the lower extremity amputation protocol amongst vascular amputees. *J Vasc Surg* 2023; S0741-5214(23)01286-7. doi: 10.1016/j.jvs.2023.06.001.

26. Gónima Valero E, Acosta Acosta C, Vargas W, Orozco L, Seija-Butnaru D, Sánchez Flórez JC, Escobar R, Amaya S. Perioperative Management of Painful Phantom Limb Syndrome: A Narrative Review and Clinical Management Proposal.

