



PHANTOM LIMB PAIN: CORTICAL PLASTICITY AND ORGANISATION

Tamara Martínez Santos
CI: 4781063-8
tmartinez9259@gmail.com
14 de Agosto 2023

1. Introducción

Según la asociación internacional para el Estudio del Dolor, el dolor es una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada a un potencial o real daño al tejido. La percepción del dolor es subjetiva y en ella influyen muchos factores. Un mismo estímulo sensorial puede provocar respuestas totalmente diferentes en un individuo bajo distintas condiciones.

Esos estímulos se reciben a través de fibras receptoras sensoriales localizadas en los órganos, las cuales se comunican con la médula espinal y viajan a través del haz espinotalámico hasta llegar al tálamo. Luego, la señal, mediante activación de ciertas neuronas, viaja a la corteza somatosensorial, la cual percibe el dolor.

El objetivo de este documento es entender el procesamiento neuronal detrás de la percepción del dolor e intentar explicar que sucede en sujetos que han sufrido amputaciones de extremidades y que aún así perciben dolor en esa zona donde se encontraba la extremidad, patología conocida como "Phantom Limb Pain".

2. Bases fisiológicas del dolor

Muchos órganos de la periferia, incluida la piel, articulaciones y músculos tienen receptores sensoriales que se activan por agresiones nocivas. Exceptuando los receptores de presión y tacto, los nociceptores son simplemente terminaciones nerviosas libres de neuronas sensoriales primarias las cuales se dividen en cuatro clases: termales, mecánicas, polimodales y silenciosas.

Los nociceptores térmicos son activados por temperaturas extremas, mayores a 45°C y menores a 5°C. Incluyen terminaciones periféricas de axones $A\delta$ poco mielinizados y axones con terminaciones de fibra tipo C no mielinizada. Los nociceptores mecánicos son activados por la aplicación de intensas presiones en la piel, y están formados por terminaciones poco mielinizadas $A\delta$. Los nociceptores polimodales son activados por impulsos muy intensos que pueden ser químicos, mecánicos o termales. Este tipo de nociceptor está formado casi en su totalidad por fibras tipo C no mielinizada. Por último, los nociceptores silenciosos son comúnmente hallados en las víceras y se los denomina silenciosos ya que son aquellos que se activan no cuando se sufre el estímulo dañino, sino después. Es decir, son los receptores del dolor que se activan debido a las secuelas que deja la lesión, generalmente de carácter inflamatorio. Se cree que su activación contribuye a la aparición de hiperalgesia secundaria y la sensibilización central, dos importantes rasgos del dolor crónico. La activación incontrolada de los nociceptores se asocia a varias condiciones patológicas.

Dos estados de dolor comunes que resultan de alteraciones en la actividad de los nociceptores son la alodinia y la hiperalgesia. Los pacientes con alodinia sienten dolor en respuesta a estímulos que son normalmente inocuos: una ligera caricia en la piel quemada por el sol, el movimiento de las articulaciones en pacientes con artritis reumatoide, e incluso el acto de levantarse de la cama por la mañana después de un entrenamiento intenso. Pacientes con hiperalgesia reportan un dolor persistente sin la aparición de algún estímulo sensorial.

El dolor persistente se puede dividir en dos categorías: *dolor nociceptivo*, el cual resulta de la activación de los nociceptores de la piel o del tejido blando en respuesta a una lesión del tejido, y suele producirse con la inflamación. El *dolor neuropático*, el cual resulta de una lesión directa a los nervios del sistema periférico o del sistema nervioso central (*SNC*) y viene acompañado de una sensación de ardor o electricidad.

La sensación de estímulos nocivos surge de señales en las ramas axonales periféricas de las neuronas sensoriales nociceptivas cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios del asta dorsal.

2.1. Transmisión de la señal del dolor

La información en la periferia es transmitida a través de dos tipos de neuronas nociceptivas aferentes primarias: fibras tipo *C* las cuales conducen a velocidades menores a 1 *m/s* y representan el 80 % de todos los nociceptores que transmiten información mecánica, química y térmica, y fibras *A δ* las cuales conducen a velocidades entre 5 *m/s* y 30 *m/s*, responden a estímulos mecánicos de alta intensidad y también a estímulos térmicos.

Los nociceptores aferentes transmiten la señal de la periferia a través de la liberación de neurotransmisores específicos asociados al dolor que son el glutamato y la sustancia P. El glutamato es el neurotransmisor más importante, independientemente de la modalidad sensorial, que interacciona con los receptores aminoácidos excitatorios, tales como *NMDA* y no *NMDA* (AMPA). La sustancia P activa el receptor de la neuroquinina-1 (NK1), que se expresa en las neuronas del asta dorsal superficial, la mayoría de las cuales son neuronas de proyección.

Las fibras nerviosas aferentes primarias en el asta dorsal espinal hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden. Dichas fibras viajan en el tracto de Lissauer, el cual se encuentra en la sustancia gris del asta dorsal espinal. La misma está dividida en seis capas o láminas y cada una recibe tipos específicos de fibras aferentes (Véase la Figura 2).

El haz espinotalámico es la vía más importante para el ascenso de las señales aferentes del dolor de la médula espinal y se divide en dos secciones: neoespinotalámico, el cual es la vía primaria de la señal del dolor rápida y discrimina diferentes aspectos del dolor tales como la localización, la intensidad y la duración, y el paleoespinotalámico que transmite el dolor lento (crónico) y en el cual viaja la percepción emocional no placentera. En esta sección, la sustancia P es el neurotransmisor más importante.

El tálamo inicia la interpretación de la mayoría de estímulos nociceptivos, los cuales siguen a la corteza cerebral. La cortezas involucradas en la interpretación de las sensaciones de dolor son la corteza somatosensorial primaria, la corteza somatosensorial secundaria, el opérculo parietal, la ínsula, la corteza cingulada anterior y la corteza pre frontal.

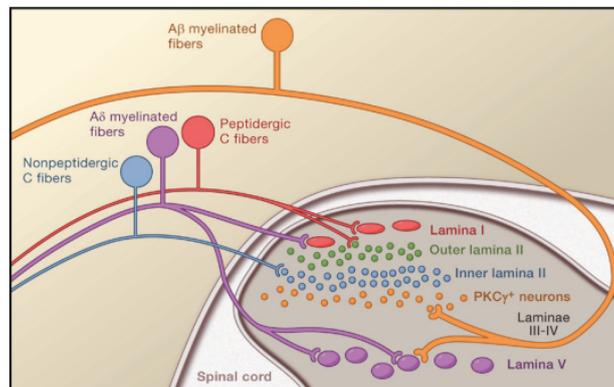


Figura 2: Conexiones entre fibras y espina dorsal.

2.2. Modulación de la señal del dolor

Representa los cambios que ocurren en el sistema nervioso en respuesta a un estímulo nociceptivo, el mismo permite que la señal nociceptiva recibida en el asta dorsal de la médula espinal sea selectivamente inhibida, de manera que la señal a los centros superiores es modificada. El sistema de modulación endógena del dolor está conformado por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la médula espinal y tractos neurales descendentes, los cuales pueden inhibir la señal del dolor.

Los opioides regulan la transmisión nociceptiva en las sinapsis del asta dorsal a través de dos mecanismos principales. En primer lugar, aumentan las conductancias de membrana del potasio (K^+) en las neuronas del asta dorsal, hiperpolarizando las neuronas y aumentando su umbral de activación. En segundo lugar, al unirse a los receptores de las terminales sensoriales presinápticas, los opioides bloquean los canales de calcio (Ca^{2+}) activados por voltaje, lo que reduce la entrada del mismo en la terminal nerviosa sensorial. Este efecto, a su vez, inhibe la liberación de neurotransmisores (tales como el glutamato y la sustancia P) y, por tanto, disminuye la activación de las neuronas postsinápticas del asta dorsal, produciendo lo que se denomina analgesia.

Las neuronas moduladoras descendentes tienen la función de liberar neurotransmisores en la médula espinal: Serotonina y Norepinefrina, los cuales activan interneuronas que liberan opioides en el asta dorsal espinal. Esta liberación origina una inhibición de la liberación de los transmisores del dolor en señales aferentes nociceptivas.

La administración de opioides da lugar a la activación de los receptores opioides en el mesencéfalo, en las células transmisoras del dolor evitando la transmisión ascendente de la señal de dolor, en los terminales centrales de las fibras tipo *C* de la médula espinal evitando la liberación de neurotransmisores del dolor, y en la periferia inhibiendo la activación los nociceptores e inhibir las células que liberan mediadores inflamatorios.

2.3. Dolor crónico

El dolor crónico es de origen inflamatorio o neuropático, y se caracteriza por un realce de la sensación del dolor a los estímulos nociceptivos (hiperalgesia) y la percepción nueva de un estímulo normalmente inocua como muy dolorosa (alodinia). El estado de dolor crónico depende de la sensibilización de la médula espinal, la activación de las vías nociceptivas que se proyectan a la médula y mesencéfalo, y de la activación de los sistemas facilitadores descendentes del dolor, que es esencial en el mantenimiento del estado sensibilizado de la médula espinal.

La hiperalgesia es el resultado de la sensibilización de los nociceptores, y esa sensibilización es tanto periférica como céntrica. La *sensibilización periférica* es un proceso que implica la activación de las vías enzimáticas de la síntesis de prostaglandinas, además implica el reclutamiento de vías de segundos mensajeros y la activación de proteínas quinasas que están implicadas en el almacenamiento de la memoria en otras regiones del sistema nervioso central.

Las prostaglandinas son metabolitos del ácido araquidónico que se generan a través de la actividad de las enzimas ciclooxigenasas (COX) que dividen el ácido araquidónico. La enzima COX-2 se induce preferentemente en condiciones de inflamación periférica, lo que contribuye a aumentar la sensibilidad al dolor. La aspirina y otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno y el naproxeno, son eficaces para controlar el dolor porque bloquean la actividad de las enzimas COX, reduciendo la síntesis de prostaglandinas.

En condiciones de lesión persistente, las fibras tipo *C* se disparan repetidamente y la respuesta de las neuronas del asta dorsal aumenta progresivamente. Este aumento gradual de la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal implica glutamato de tipo *NMDA*. Por lo tanto, la exposición repetida a estímulos nocivos a largo plazo en respuesta de las neuronas del asta dorsal a través de mecanismos que subyacen a la potenciación a largo plazo de las respuestas sinápticas en muchos circuitos del cerebro. En esencia, estos cambios prolongados en la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal constituyen una "memoria" del estado de la entrada de la fibra tipo *C*. Este fenómeno se denomina *sensibilización central* y es un gran contribuyente del dolor neuropático debido a lesiones nerviosas, ya que incrementa la excitabilidad de los circuitos del asta dorsal que son medidos por receptores *NMDA* y hay una pérdida de controles inhibitorios en el asta dorsal y el daño nervioso periférico disminuye los controles GABAérgicos, exacerbando así la hiperactividad de estas vías nociceptivas; asimismo, puede disminuir el umbral de dolor y llevar a dolor espontáneo.

3. Fenómeno de Phantom Limb Pain

El fenómeno de Phantom Limb Pain refiere al dolor en una parte del cuerpo que ha sido amputada, el cual puede presentar diferentes características como dolores punzantes, quemazón, calambres y dolores intensos constantes entre otros. A menudo se ha considerado un desorden mental o se ha supuesto que se debe a alteraciones patológicas en la región del muñón amputado. En la década pasada, se ha acumulado evidencia de que el dolor se puede deber a un fenómeno del sistema nervioso central relacionado con cambios plásticos a varios niveles de la neuraxis (eje longitudinal del cerebro y la médula espinal) y especialmente en la corteza.

La neuroplasticidad es vista como un proceso de aprendizaje adaptativo que permite a la corteza redistribuir recursos para focalizarse en ciertas regiones del cerebro que contienen información relevante para el comportamiento. Uno de los cometidos básicos de la misma es la de estimular la compensación del funcionamiento de áreas afectadas de regiones limítrofes. Gracias a este proceso, cuando un área cerebral está afectada, por tanto pierde funcionamiento, el cerebro es capaz de adaptar otras áreas o regiones del cerebro para que cumplan dicha función, de tal manera que pueda seguir compensando la pérdida. Asimismo, adquiere un valor importante cuando el cerebro sufre algún daño y con ello la persona pierde alguna función. También puede ser desadaptativa como resultado de cambios significativos en varias regiones corticales del cerebro debido a lesiones y varios tipos de dolor crónico.

Una amputación genera una reorganización a nivel cortical, en la corteza somatosensorial primaria (S1) y en la corteza motora primaria (M1), gracias a la neuroplasticidad, dado que a cada parte de nuestro cuerpo le corresponde su respectiva área en la corteza, propiedad denominada somatotopía. Esa reorganización puede causar que un área de la corteza, correspondiente al miembro amputado, se relacione con otra, resultando en un relacionamiento entre distintas áreas y por consiguiente, causando que por ejemplo el sujeto tenga sensaciones del miembro amputado en otra parte del cuerpo.

A continuación veremos cuáles son los cambios tanto centrales como periféricos asociados a una amputación y cómo se relacionan con la neuroplasticidad y el dolor en el miembro fantasma. También se verán factores psicológicos y conductuales que pueden generar dolor del miembro fantasma.

3.1. Cambios periféricos

Los pacientes muchas veces reportan dolor y sensibilidad ante vibraciones y tacto en el nervio que inerva el miembro o en el muñón adyacente a la línea de amputación, asimismo, el golpeteo de los neuromas (una masa enmarañada que se forma cuando los axones no pueden volver a conectarse o sólo pueden hacerlo parcialmente) del muñón también generan dolor en el miembro fantasma y en el mismo muñón.

Luego de la lesión a los nervios, las neuronas aferentes axotomizadas muestran una degeneración retrógrada y un afinamiento, involucrando neuronas no mielinizadas. Como consecuencia de la lesión, se produce hinchazón terminal y brotación regenerativa del extremo del axón lesionado y se forman neuromas en el muñón que muestran actividad evocada espontánea y anormal a estímulos mecánicos y químicos. Las descargas ectópicas que se producen en los neuromas del muñón representan una fuente anormal de entradas aferentes a la médula espinal y un potencial mecanismo para el dolor espontáneo y anormal.

Las descargas ectópicas de los axones mielinizados empiezan antes y son rítmicas, mientras que las fibras tipo C tienden a ser lentas e irregulares. El aumento de la excitabilidad de los nervios lesionados que resultan en estas descargas se deben a alteraciones en las propiedades eléctricas de la membrana celular, como un tráfico alterado de iones de sodio y potasio, y una alteración en la transducción de las moléculas mecánicas y térmicas en los neuromas.

Otro lugar de descarga ectópica es el ganglio de la raíz dorsal (GRD) ya que el mismo es un objetivo para técnicas de analgesia que tienen como mecanismo de acción los fenómenos de neuromodulación. Las descargas ectópicas originadas en el GDR pueden sumarse a la actividad ectópica de los neuromas del muñón. De hecho, procesos como la crossexcitación pueden conducir a la despolarización y activación de neuronas vecinas, amplificando significativamente la descarga ectópica global[20]. La descarga simpática tanto espontánea como desencadenada puede provocar y exacerbar la actividad neuronal ectópica de los neuromas, así como a nivel del GRD[21]. Esto podría explicar la frecuente exacerbación del dolor fantasma en momentos de angustia emocional[22]. Otros factores como la temperatura, el nivel de oxigenación y la inflamación local en los neuromas y los GRD asociados también podrían tener un papel.

Estos cambios pueden generar entradas aferentes ruidosas desde el miembro residual que puede generar cambios en la actividad sensoriomotora, sin embargo su impacto en el dolor del miembro fantasma aún no está claro. Por ejemplo, en un estudio microneurográfico de las fibras simpáticas de los nervios cutáneos (pero no somáticos profundos) en amputados humanos de miembros inferiores, se usaron estimulaciones nerviosas en amputados de brazo para crear una entrada de información en el área correspondiente. Se registró actividad en el área de la corteza pero no lograron crear dolor fantasma con la estimulación. Resultados similares se obtuvieron utilizando diferentes métodos (como la estimulación intracortical de la S1 en un paciente con cuadriplejia)[7].

Así, las terminaciones nerviosas dañadas y reorganizadas junto con una actividad alterada en el DRG representan una fuente potencial de dolor y actividad evocada anormal en lesiones nerviosas, incluido el dolor del miembro fantasma.

Modelos computacionales de la reorganización cortical y el rol de las entradas periféricas sugieren que los mapas centrales pueden ser desorganizados por entradas aferentes ruidosas, sin embargo falta evidencia sobre esto.

3.2. Cambios centrales

Evidencia anecdótica en amputados humanos sugiere que los mecanismos de la médula espinal están relacionados con el miembro fantasma. Por ejemplo, durante la aplicación de anestesia en la médula, dolores fantasmas fueron reportados en pacientes que no tenían dolor al momento del procedimiento[8]. Aunque faltan pruebas directas de cambios medulares en amputados humanos, cada vez se dispone de más datos experimentales basados en modelos animales de lesión nerviosa que apuntan hacia un papel importante de los procesos del SNC en el dolor neuropático. Una hiperexcitabilidad central similar a la sensibilización también podría desencadenarse por una lesión nerviosa, como ocurre durante una amputación.

Otro proceso que puede contribuir a esa hiperexcitabilidad es la regulación a la baja de los receptores opioides tanto en las terminaciones aferentes primarias como en las neuronas intrínsecas. Se espera que esto se sume a la desinhibición debido a la reducción de la actividad normalmente inhibitoria del GABA y la glicina. Además, la colecistoquinina, un inhibidor endógeno del receptor opiáceo, aumenta en el tejido lesionado, lo que agrava este efecto de desinhibición[3].

También se han observado cambios que podrían desencadenar disparos anormales en las neuronas de proyección ascendente desde la médula espinal hasta los centros supraespinales. Estos cambios dependen de la cascada de acontecimientos biológicos que tienen lugar en la médula espinal tras la lesión de un nervio periférico[3].

Un número de observaciones en amputados indica que cambios a nivel del tronco encefálico, tálamo y corteza cerebral pueden ser importantes. Por ejemplo, pacientes parapléjicos con lesiones a nivel de la médula espinal pueden experimentar dolor en las partes bajas del cuerpo [3]. Es posible que los cambios a nivel de la médula contribuyan a cambios a nivel supraespinal. Estimulaciones en el tálamo y registros en humanos amputados revelaron que

los cambios reorganizacionales pueden ocurrir también a nivel talámico y están relacionados con la percepción del miembro fantasma y el dolor del mismo.

Pons et al reportó una reorganización cortical debido a la desaferentación de la raíz dorsal, en la que la representación de la mejilla en el S1 toma también la representación del brazo y la mano. Se denomina a este fenómeno reasignación topográfica, suponiendo que se basaba en procesos paralelos en la corteza S1. Sin embargo, se ha demostrado que las referidas sensaciones fantasmas en amputados de brazo pueden ser elicitadas desde el dedo del pie, que está muy alejado de la representación del brazo en el corteza S1, lo que sugiere que otras áreas podrían estar implicadas en la generación de la sensación referida. Asimismo, fue reportado que las sensaciones referidas al miembro fantasma ocurren solo en un pequeño porcentaje de los amputados, mientras que el dolor es más frecuente, lo cual sugiere que las sensaciones y el dolor pueden estar relacionadas a distintos procesos centrales.

Estudios de imagen han informado de que los amputados de las extremidades superiores muestran un desplazamiento de la boca hacia la representación de la mano en el córtex S1. Otro estudio proporcionó pruebas de que estos cambios corticales están menos relacionados con las sensaciones fantasma referidas, pero más bien tienen una estrecha asociación con el dolor del miembro fantasma[3]. Cuanto mayor era el desplazamiento de la representación de la boca a la zona que antes representaba el brazo, más pronunciado era el dolor del miembro fantasma. Estos cambios de reorganización en el córtex S1 se han reproducido en varios estudios y también se han descrito para el córtex motor, donde se describió una estrecha asociación similar entre la reorganización del mapa y la magnitud del dolor del miembro fantasma del miembro fantasma.

3.3. Reorganización cerebral

Adentrándonos un poco en un caso particular, la organización más detallada y llamativa es la de la mano, donde cada uno de los dígitos y las almohadillas digitales se representan por separado y de forma contigua, lo que da lugar a un mapa detallado de la mano. *Tamar R. Makin y Herta Flor* realizaron una revisión de datos correspondientes a la reorganización cerebral tras la amputación del brazo y sus respectivas consecuencias a nivel de la corteza S1 identificándola mediante una fMRI (imagen por resonancia magnética funcional) basada en tareas[5].

Se plantearon la siguiente pregunta: ¿Pueden cambiar las propiedades del mapa, y en particular los límites entre las distintas partes del cuerpo, una vez que éstas se han establecido? Investigaciones electrofisiológicas realizadas anteriormente en monos han revelado grandes cambios en las características del mapa tras la amputación de un solo dedo, la desaferentación de un nervio o la amputación de todo el brazo. Una vez que las neuronas se ven privadas de sus entradas primarias, responden a la estimulación que activa a los vecinos corticales del área privada. Esto resulta en un cambio de los límites de las áreas del mapa del cuerpo, lo cual se denomina reorganización cortical.

Analizando datos provenientes de monos con miembros amputados, se demuestra que luego de ser amputado el brazo del mismo, el área de la mano se vuelve más sensible a entradas provenientes de la parte inferior de la cara, dado que su representación es vecina a la de la mano. Dado que las entradas de la mano y la cara están segregadas a lo largo de la jerarquía somatosensorial que conduce a S1, y dado que normalmente solo existen conexiones escasas a través del límite mano-cara, este proceso podría reflejar cambios más profundos en las características organizativas del mapa corporal.

En el caso de los humanos, las investigaciones que caracterizan la representación facial inferior en amputados unilaterales de brazo no han identificado una actividad facial clara en la corteza de la mano que falta (Véase la Figura 3). En cambio, múltiples estudios que examinan la actividad asociada a la estimulación de la parte inferior de la cara y de forma pasiva han descubierto que el centro (o extensión espacial) del grupo labial se desplaza

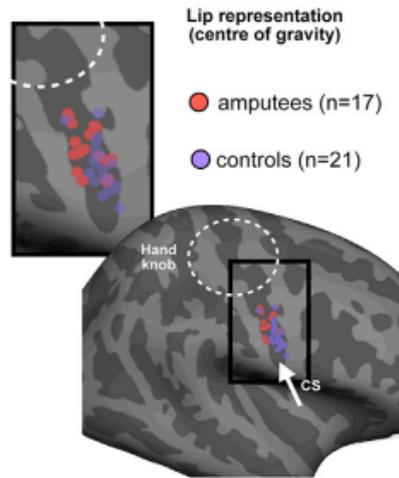


Figura 3: Representación persistente de la mano perdida.

medialmente en el hemisferio privado, en particular con respecto al hemisferio opuesto (intacto). De forma crítica, la extensión de este desplazamiento de la actividad labial se asocia con la intensidad del dolor del miembro fantasma.

El dolor del miembro es una sub clase de sensaciones fantasmas que los amputados reportan como proveniente del miembro faltante. Aunque estas sensaciones varían en sus características específicas (abarcando una amplia gama de sensaciones táctiles, propioceptivas y cinestésicas), a menudo también se experimentan como molestas y dolorosas, y suelen convertirse en una afección crónica difícil de tratar. Como tal, la correlación observada entre la reasignación de S1 y la intensidad del dolor ha abierto nuevos caminos para explorar los mecanismos y los nuevos tratamientos de dolor del miembro fantasma.

La investigación sobre la reasignación S1 tras la amputación ha dado lugar a nuevas intervenciones dirigidas a la presunta reasignación cerebral desadaptativa. En el tratamiento en espejo, la mano intacta se mueve mientras el paciente la ve en el espejo y percibe la imagen del espejo como la mano fantasma, mientras la mano fantasma se mueve o mientras no hay movimiento de la mano fantasma [5]. Diers et al. (2010) observó que no todos los amputados activaban la representación cortical de la mano fantasma durante la observación de movimientos fantasma mediante entrenamiento en espejo, y los que lo hacían, experimentaban menos dolor en el miembro fantasma. En un estudio posterior se observó que la reducción satisfactoria del dolor mediante varias sesiones de tratamiento con espejos normalizaba la actividad labial, como evidenciaba el grado de desplazamiento representacional fuera del área de la mano ausente en comparación con el hemisferio intacto. La normalización de la actividad labial se correlacionó significativamente con el éxito del tratamiento. Curiosamente, los pacientes con telescopía, en los que la mano fantasma se desplaza hacia el muñón, no se beneficiaron significativamente del tratamiento con espejos. Esto podía deberse a la disyunción entre la mano intacta que se veía en el espejo y el fantasma telescópico, lo que creaba un desajuste perceptivo.

Las aplicaciones de realidad aumentada pueden superar algunas limitaciones del tratamiento con espejos [9], y han demostrado que los pacientes con un fantasma telescópico también pueden beneficiarse del entrenamiento con espejos, como demuestra la reorganización relacionada con el tratamiento [10]. Además, la actividad de una región de la corteza parietal inferior, que se ha asociado con el mantenimiento de la imagen corporal, fue predictiva de un dolor reducido. Estos últimos datos sugieren que la percepción no dolorosa del fantasma también modula los cambios cerebrales y el dolor en amputados. Otro estudio [11] utilizó una combinación de movimiento del miembro fantasma y retroalimentación sensorial en una pequeña muestra de amputados, y observó una tendencia hacia un cambio en la

representación labial después del tratamiento.

Otros estudios en los que se utilicen técnicas de estimulación cerebral, como la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación por corriente continua (tDCS), pueden empezar a abordar la cuestión de la causalidad al inducir cambios corticales y posibles alteraciones del dolor. Los estudios de EMT [12] muestran que la representación del miembro fantasma en la corteza motora se desplaza en los amputados con dolor y que la representación de las partes del cuerpo vecinas se amplía, en consonancia con los hallazgos de S1. Un estudio reciente de tDCS [13] investigó las consecuencias de la reducción exitosa del dolor y la representación preservada de la mano fantasma después de la estimulación sobre el área de la mano faltante S1/M1, involucrando una tarea funcional (movimientos de la mano fantasma). Se encontró que la reducción del dolor se correlacionaba con una menor actividad de la mano fantasma, en contraste con los hallazgos sobre el tratamiento con espejos.

Sin embargo, esto podría atribuirse a diferentes paradigmas de activación (movimiento fantasma activo frente a movimientos reflejados), así como a cambios dependientes del uso relacionados con la mano intacta que se utiliza en los paradigmas reflejados. Es importante destacar que la actividad de la ínsula posterior y de otras regiones implicadas en el procesamiento del dolor surgió como un importante mediador del alivio del dolor y de los cambios de actividad relacionados con la representación de la mano fantasma. Estas regiones relacionadas con el dolor aún no han sido estudiadas tan activamente en amputados con dolor, en comparación con pacientes con otros tipos de dolor crónico.

Por otro lado, se consideraron contribuciones adicionales a la reasignación más allá de la privación del miembro en sí. Se ha propuesto que la reasignación de la mano intacta al hemisferio de la mano ausente está relacionada con el uso compensatorio [15]. Hace tiempo que se ha observado que las propiedades del campo receptivo (RF) del córtex reasignado cambian gradualmente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado [16]. Se ha sugerido que la reasignación inicial desencadenada por la privación se refinará con las entradas debidas al uso diario de la mano, que implican comportamientos compensatorios [17]. Puesto que se sabe que la alteración de la entrada impulsa y da forma a la organización cerebral [18], es razonable esperar que el comportamiento adaptado que sustituye a la función de la mano que falta pueda dar forma a la reasignación. Esto es similar a estudios recientes en individuos con pérdida congénita de la mano, que muestran reasignación de múltiples partes del cuerpo, que se utilizan para comportamientos compensatorios, incluidos los pies, el brazo residual y los labios [19] en la corteza de la mano faltante.

3.4. Factores conductuales y psicológicos

Es probable que la reorganización consecuente a la amputación no ocurra solamente en las áreas sensoriales sino también en las regiones del cerebro que median los efectos afectivos emocionales del dolor, tales como la ínsula, el cíngulo anterior y la corteza frontal [3]. Una amputación no solo va acompañada de cambios físicos, sino también cambios conductuales y emocionales, los cuales también pueden generar cambios en los mapas somatotópicos [4]. Por ejemplo, algunos pacientes amputados utilizan una prótesis funcional, mientras que otros presentan problemas con las mismas y por ende desarrollan conductas motoras compensatorias tales como el uso del muñón.

Los cambios en el comportamiento motor y el nivel general de actividad motora pueden verse alterados tras una amputación. Tales factores son importantes a tener en cuenta también considerando que se ha descubierto que la actividad física está positivamente correlacionada con la calidad de vida psicológica en amputados [14]. De hecho, la depresión y el dolor crónico suelen presentarse de forma simultánea, y se cree que la neuroinflamación es un mediador común. También se ha demostrado que el estrés y el trauma alteran los circuitos cerebrales involucrados en los procesos emocionales y motivacionales.

Se ha demostrado una estrecha relación entre la activación del córtex cingulado anterior y el dolor del miembro fantasma después de inducir dolor fantasma mediante sugestión

hipnótica. En otro estudio se observó una potenciación de respuestas sensoriales en el córtex cingulado anterior de ratas tras la amputación de un miembro. El papel de los factores afectivos y motivacionales en el dolor del miembro fantasma también queda subrayado por el hecho de que varios estudios pudieron predecir la gravedad del dolor del miembro fantasma a partir de variables relacionadas con la depresión y el afrontamiento. Hay una relación compleja entre los factores psicológicos (estrés, depresión, calidad de vida), la actividad motora y la reorganización cortical, la cual se debe explorar con mayor detalle.

4. Conclusiones

Los mecanismos detrás de la percepción del miembro faltante no son claros, diferentes modelos se han propuesto para explicar la base neural del dolor fantasma. Los cambios en las terminaciones nerviosas sensibilizadas y reorganizadas alimentan el sistema nervioso y desencadenan alteraciones secundarias en los sistemas de procesamiento somatosensorial. La reorganización del mapa cortical parece ser un elemento importante para distinguir sensaciones dolorosas y no dolorosas. Sin embargo, es probable que las conexiones estrechas y bidireccionales de la corteza somatosensorial y motora también influyan en la organización de S1, por ende es necesario examinar estas interacciones y relacionarlas con cambios funcionales. Se vio que los cambios centrales juegan un rol importante, no obstante el rol de los cambios periféricos en el mantenimiento del dolor fantasma debe aclararse también a la luz de los modelos computacionales que sugieren que los cambios centrales y periféricos están interrelacionados.

En cuanto a los factores psicológicos relacionados con el dolor fantasma se necesitan estudios longitudinales para delinear la importancia relativa de los mismos (p. ej., depresión, estrés), dependientes del uso (p. ej., uso compensatorio del miembro) y dependientes de la lesión (p. ej., entrada ruidosa aberrante de los aferentes del muñón) en la conformación del córtex en el dolor del miembro fantasma.

Referencias

- [1] Eric R. Kandel. Principles of Neural Science, Sixth Edition, Chapter 20. Pain.
- [2] Zegarra Piérola, Jaime Wilfredo. Physiopathological bases of the pain.
- [3] Herta Flor, Lone Nikola Jensen and Troels Staehelin Jensen, 2009. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?.
- [4] J. Andoh, C.Milde, J.W. Tsao and H.Flor, 2018. Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction?.
- [5] Tamar R. Makin, Herta Flor, 2020. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain.
- [6] Hao-Jun You, Jing Lei, Antti Pertovaara, 2022. Thalamus: The 'promoter' of endogenous modulation of pain and potential therapeutic target in pathological pain.
- [7] Fagius, J., Nordin, M. and Wall, M, 2002. Sympathetic nerve activity to amputated lower leg in humans. Evidence of altered skin vasoconstrictor discharge. Pain 98, 37–45.
- [8] André Prato Schmidt, Márcia Emy Takahashi, and Irimar de Paula Posso, 2005, Phantom limb pain induced by spinal anesthesia.
- [9] Barbin, J., Seetha, V., Casillas, J.M., Paysant, J., Pérennou, D., 2016. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: a systematic review.
- [10] Thøgersen, M., Andoh, J., Milde, C., Graven-Nielsen, T., Flor, H., Petrini, L., 2020. Individualized augmented reality training reduces phantom pain and cortical reorganization in amputees: a proof of concept study. J. Pain (in press).
- [11] De Nunzio, A.M., Schweisfurth, M.A., Ge, N., Falla, D., Hahne, J., Godecke, K., Petzke, F., Siebertz, M., Dechent, P., Weiss, T., Flor, H., Graimann, B., Aszmann, O.C., Farina, D., 2018. Relieving phantom limb pain with multimodal sensory-motor training. J. Neural. Eng. 15, 066022.
- [12] Nardone, R., Versace, V., Sebastianelli, L., Brigo, F., Christova, M., Scarano, G.I., Saltuari, L., Trinka, E., Hauer, L., Sellner, J., 2019. Transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and non-painful phantom sensations: a systematic review. Brain Res. Bull. 148, 1–9.
- [13] Kikkert, S., Mezue, M., O'Shea, J., Henderson Slater, D., Johansen-Berg, H., Tracey, I., Makin, T.R., 2019. Neural basis of induced phantom limb pain relief. Ann. Neurol. 85, 59–73.
- [14] da Silva R, Rizzo JG, Gutierrez Filho PJ, Ramos V, Deans S (2011) Physical activity and quality of life of amputees in southern Brazil. Prosthet Orthot Int 35:432–438.
- [15] Makin, T.R., Cramer, A.O., Scholz, J., Hahamy, A., Slater, D.H., Tracey, I., Johansen-Berg, H., 2013a. Deprivation-related and use-dependent plasticity go hand in hand. eLife 2, e01273. <https://doi.org/10.7554/eLife.01273>.
- [16] Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Wall, J.T., Sur, M., Nelson, R.J., Felleman, D.J., 1983b. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. Neuroscience 10,639–665.
- [17] Churchill, J.D., Muja, N., Myers, W.A., Besheer, J., Garraghty, P.E., 1998. Somatotopic consolidation: a third phase of reorganization after peripheral nerve injury in adult squirrel monkeys. Exp. Brain Res. 118, 189–196. <https://doi.org/10.1007/s002210050271>.
- [18] Recanzone, G.H., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M., Grajski, K.A., Dinse, H.R., 1992. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. J. Neurophysiol. 67, 1031–1056.

- [19] Hahamy, A., Macdonald, S.N., van den Heiligenberg, F., Kieliba, P., Emir, U., Malach, R., Johansen-Berg, H., Brugger, P., Culham, J.C., Makin, T.R., 2017. Representation of multiple body parts in the missing-hand territory of congenital one-handers. *Curr. Biol.* 27, 1350–1355. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.03.053>.
- [20] Devor, M. in Wall and Melzack's Textbook of Pain (eds Koltzenburg, M. and McMahon, S. B.) 905–927 (Elsevier, Amsterdam, 2005).
- [21] Chen, Y., Michaelis, M., Jänig, W. and Devor, M. Adrenoreceptor subtype mediating sympathetic sensory coupling in injured sensory neurons. *J. Neurophysiol.* 76, 3721–3730 (1996).
- [22] Katz, J. Psychophysiological contributions to phantom limbs. *Can. J. Psychiatry* 37, 282–298 (1992). A comprehensive discussion of psychophysiological factors in phantom pain.