

Intervenciones quirúrgicas para el tratamiento del neuroma doloroso: un metaanálisis comparativo

Surgical interventions for the treatment of painful neuroma: a comparative meta-analysis

Artículo publicado en PAIN 2018;159(2)214-23. Traducido por: Pablo Pino-Lozano

Louis H. Poppler,¹ Rajiv P. Parikh¹, Miles J. Bichanich¹, Kelsey Rebehn², Carrie R. Bettlach¹, Susan E. Mackinnon¹, Amy M. Moore^{1,*}

² División de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Universidad de Washington en la Escuela de Medicina St. Louis, St. Louis, MO, EE. UU.,

³ Departamento de Cirugía Ortopédica, Universidad de Saint Louis, St. Louis, MO, EE. UU.

RESUMEN

No existe un consenso sobre el tratamiento óptimo de los neuromas dolorosos. Nuestro objetivo fue identificar los datos disponibles y examinar el papel de la técnica quirúrgica en los resultados posteriores al tratamiento quirúrgico de los neuromas dolorosos. De acuerdo con las directrices de PRISMA, realizamos una búsqueda exhaustiva en la literatura para identificar a los estudios que midan la eficacia del tratamiento quirúrgico de los neuromas dolorosos en las extremidades (excluyendo el neuroma de Morton y las neuropatías por compresión). Los tratamientos quirúrgicos se clasificaron como solo exéresis, exéresis y transposición, exéresis y «capuchón», exéresis y reparación o neúrolisis y cobertura. Los datos sobre la proporción de pacientes que tuvieron una reducción significativa del dolor se agruparon y se realizó un metaanálisis de los efectos aleatorios. Los efectos de la confusión, la calidad del estudio y el sesgo de publicación se examinaron con estratificación, metarregresión y análisis de sesgo. Cincuenta y cuatro artículos cumplieron con los criterios de inclusión, muchos de ellos con múltiples grupos de tratamiento. El informe de los resultados varió significativamente y pocos estudios controlaron la confusión. En general, el tratamiento quirúrgico del dolor producido por el neuroma fue efectivo en el 77% de los pacientes [intervalo de confianza del 95%: 73-81]. No se observaron diferencias significativas entre las técnicas quirúrgicas. Entre los estudios con una duración media del dolor mayor de 24 meses, o un promedio de dos operaciones previas a la cirugía definitiva para el dolor producido por el neuroma, la exéresis y transposición o la neúrolisis y cobertura tienen significativamente mayor probabilidad que otras técnicas quirúrgicas de proporcionar una reducción significativa del dolor ($p < 0,05$). Es necesario la estandarización en el reporte de las técnicas quirúrgicas, resultados y factores de confusión en los futuros estudios para permitir que los proveedores puedan realizar comparaciones entre las diferentes técnicas en el tratamiento quirúrgico del dolor del neuroma.

Palabras clave: neuroma; cirugía, operación; operado; reconstrucción; restauración; procedimiento; intervención quirúrgica; alodinia; ardor; hiperalgesia; extremidad, periférico; mano; brazo; pierna; pie; neurectomía; transposición; traspos;* exéresis, exer;* alivio del dolor; manejo del dolor; resultado; analgesia; resultado del tratamiento; terapia; escala visual analógica; EVA; escala del dolor facial; escala del dolor; calidad de vida; calidad de vida relacionada con la salud; cuestionario DASH; puntuación DASH; discapacidad del brazo, hombro y mano.

ABSTRACT

A consensus on the optimal treatment of painful neuromas does not exist. Our objective was to identify available data and to examine the role of surgical technique on outcomes following surgical management of painful neuromas. In accordance with the PRISMA guidelines, we performed a comprehensive literature search to identify studies measuring the efficacy of the surgical treatment of painful neuromas in the extremities (excluding Morton's neuroma and compression neuropathies). Surgical treatments were categorized as excision-only, excision and transposition, excision and cap, excision and repair, or neurolysis and coverage. Data on the proportion of patients with a meaningful reduction in pain were pooled and a random-effects meta-analysis was performed. The effects of confounding, study quality, and publication bias were examined with stratified, meta-regression, and bias analysis. Fiftyfour articles met the inclusion criteria, many with multiple treatment groups. Outcomes reporting varied significantly and few studies controlled for confounding. Overall, surgical treatment of neuroma pain was effective in 77% of patients [95% confidence interval: 73-81]. No significant differences were seen between surgical techniques. Among studies with a mean pain duration greater than 24 months, or median number of operations greater than 2 prior to definitive neuroma pain surgery, excision and transposition or neurolysis and coverage were significantly more likely than other operative techniques to result in a meaningful reduction in pain ($P, 0.05$). Standardization in the reporting of surgical techniques, outcomes, and confounding factors is needed in future studies to enable providers to make comparisons across disparate techniques in the surgical treatment of neuroma pain.

Keywords: Neuroma, Surgery, Operation, Operate, Reconstruction, Restoration, Procedure, Surgical intervention, Allodynia, Burning, Hyperalgesia, Extremity, Peripheral, Hand, Arm, Leg, Foot, Neurectomy, Transposition, Transpos*, Excision, Excis*, Pain relief, Pain management, Outcome, Analgesia, Treatment outcome, Therapy, Visual analogue scale, VAS, Faces pain scale, Pain scale, Quality of life, Health related quality of life, Dash questionnaire, Dash score, Disabilities of the arm shoulder and hand

Correo electrónico: mooream@wudosis.wustl.edu (A.M. Moore).

1. INTRODUCCIÓN

Los neuromas dolorosos de los nervios periféricos son psicológica y físicamente incapacitantes.³⁶ El neuroma doloroso generalmente se desarrolla después de un traumatismo o cirugía,^{12,73,92} y afecta del 2 al 60% de los pacientes con una lesión nerviosa.^{1,29,34} No hay consenso sobre el tratamiento óptimo del neuroma doloroso. En consecuencia, se describen numerosas modalidades para tratar el dolor producido por el neuroma, incluidas las intervenciones farmacológicas, psicológicas y físicas.^{66,74,93}

El papel de la cirugía en el tratamiento del neuroma doloroso sigue siendo polémico.^{13,22,30} Se describe una amplia variedad de técnicas quirúrgicas para tratar el neuroma doloroso. Los estudios de estas técnicas se han visto limitados por tamaños de muestra pequeños y diseños de estudios de series de casos no aleatorizados; por lo tanto, no existe una respuesta definitiva sobre la efectividad del manejo quirúrgico del dolor producido por el neuroma.

El propósito de este metaanálisis fue identificar y evaluar la información disponible sobre los resultados del tratamiento quirúrgico de los neuromas dolorosos. Nuestros objetivos fueron determinar la efectividad general de la cirugía, determinar si ciertos procedimientos quirúrgicos son más efectivos que otros y realizar un análisis de los factores de confusión y sesgo, que anteriormente no era posible debido al pequeño número de pacientes en la mayoría de los estudios publicados.

2. MÉTODOS

2.1. Estrategia de búsqueda

De acuerdo con los lineamientos de Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (en inglés, PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), intentamos identificar todos los estudios clínicos sobre el tratamiento quirúrgico del neuroma mediante un protocolo prediseñado para la búsqueda de literatura computarizada en las bases de datos en línea Embase, Scopus, PubMed, Biblioteca Cochrane y ClinicalTrials.gov.⁶² Realizamos búsquedas hasta junio de 2015 sin restricciones de idioma. Los términos de búsqueda fueron encabezados MeSH,¹ palabras de texto y variaciones de las frases o palabras clave: neuroma, dolor, periférico, extremidad, operación, manejo, resultado, escala visual analógica (VAS), calidad de vida y el

1 El término Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH, acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia, creado por la Biblioteca Nacional de Medicina (en inglés NLM, United States National Library of Medicine).

cuestionario de discapacidades del brazo, el hombro y la mano (en inglés, DASH, Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand).⁴¹ Se revisaron los títulos y los resúmenes y se recuperaron los artículos si parecían relevantes o si había incertidumbre.

Los artículos recuperados se evaluaron utilizando los criterios de inclusión y exclusión y se buscaron citas relevantes en las listas de citas de esos artículos.

2.2. Selección de estudios

Fueron incluidos en este metaanálisis los estudios que informaron sobre la eficacia del tratamiento quirúrgico de los neuromas dolorosos. Los estudios de prevalencia del neuroma, prevención primaria del neuroma o mecanismos de formación del neuroma doloroso no se incluyeron en nuestro análisis. También fueron excluidos los estudios que informaron sobre el tratamiento de los neuromas no localizadas en las extremidades o que trataban específicamente la compresión nerviosa y el neuroma de Morton (una entidad clínica distinta más parecida a la compresión nerviosa). Los reportes de casos, las series de pacientes no secuenciales y los estudios que solo se publicaron en forma de resumen se excluyeron para reducir el sesgo de selección en los estudios.

El resultado primario analizado fue la proporción de pacientes con reducción significativa del dolor. Los informes de los resultados variaron según los estudios e incluyeron la satisfacción del paciente, el examen del cirujano y las escalas de dolor ordinales, como la EVA. Por lo tanto, definimos una reducción significativa del dolor como una reducción de 3 o más puntos en la escala de dolor, puntuación final menor de 4 en la EVA o el informe del paciente o del cirujano de mejoría significativa, según se haya definido en cada estudio.

2.3. Recolección de datos y puntuación de validez

Dos autores reunieron de forma independiente la siguiente información para cada estudio: año de publicación, período en que se realizaron las cirugías, técnica quirúrgica, definición del resultado, rango de edad de la población del estudio en el momento de la cirugía, duración del dolor antes de la cirugía, número de operaciones previas para el alivio del dolor, extremidad y nervios afectados y variables de confusión (nivel socioeconómico, situación laboral, indemnización laboral u otro litigio y estado de fumador). Los estudios se agruparon según la técnica quirúrgica utilizada. Las técnicas quirúrgicas se clasificaron como solo exéresis, exéresis y «capuchón» (con cualquier dispositivo destinado a detener la regeneración), exéresis y transposición (movimiento quirúrgico del nervio desde su curso

natural hasta un hueso, músculo o vena), exéresis y reparación (reparación directa o injerto nervioso) o neurólisis y cobertura con tejido blando transpuesto (músculo, fascia o colgajo adiposo) (Tabla 1). Cuando surgió un desacuerdo entre los recolectores de datos, un tercer lector dirimió la discusión.

Para evaluar la calidad de la información en cada estudio, desarrollamos una técnica de puntuación de 15 puntos diseñada a partir de la lista de verificación de Downs y Black para evaluar la calidad metodológica de los estudios no aleatorizados (Apéndice 1, disponible en línea como contenido digital complementario en <http://links.lww.com/PAIN/A506>).²⁴ Específicamente, evaluamos la claridad de la cirugía realizada, la precisión de los resultados informados, si se informó sobre la presencia de posibles factores de confusión, si se informó acerca de las complicaciones de los malos resultados y la calidad del análisis del sesgo. Reconociendo las limitaciones de la puntuación de calidad para tener en cuenta el sesgo entre los estudios,^{35,40,43} se recolectó información detallada sobre las características del estudio que se consideraron más propensas a sesgar los resultados del estudio, a saber: la objetividad del resultado informado, la duración del seguimiento, la proporción de pacientes perdidos durante el seguimiento y los factores de confusión conocidos para el alivio exitoso del dolor, cuando estaban disponibles. Usando esta escala, un número mayor equivale a una mayor calidad de la información presentada.

2.4. Análisis estadístico

Se utilizaron datos categóricos sin procesar, procedentes de estudios relevantes, para calcular las proporciones, con intervalos de confianza (IC) del 95%, de los pacientes que experimentaron una reducción significativa del dolor. Las proporciones individuales se combinaron mediante los modelos de efectos aleatorios DerSimonian-Laird, dada la variedad de técnicas quirúrgicas, ubicaciones geográficas y poblaciones de pacientes en estudios.^{21,65} Se utilizó una corrección de continuidad de 0,1 para los estudios con una proporción de 0 o 1. Se utilizaron la prueba Q de Cochran y el índice I^2 de Higgins para evaluar la heterogeneidad entre los estudios. Dado el modesto poder estadístico de estas pruebas, consideramos la heterogeneidad como significativa si $p < 0,1$ o $I^2 > 30\%$.

Se exploraron las fuentes de heterogeneidad mediante el análisis estratificado de las diferencias grupales cuando se observó una heterogeneidad significativa entre los estudios debido a un factor de confusión y cuando más de 15 estudios reportaron ese factor de confusión de interés. Se realizaron análisis

estratificados que examinaron las diferencias de los grupos quirúrgicos para las variables de confusión. Para los estudios con múltiples grupos quirúrgicos, se utilizó la información sobre tal factor de confusión para cada grupo quirúrgico, cuando estaba disponible. De lo contrario, los datos de la media o mediana de cada estudio en su totalidad se aplicaron a cada grupo para permitir la categorización. El análisis de varianza se realizó utilizando una corrección de Bonferroni para comparar múltiples grupos.

La metarregresión también se utilizó para explorar las fuentes de heterogeneidad. Después de calcular la proporción de probabilidades (odds ratio) logarítmicas de los pacientes con una reducción significativa del dolor y el error estándar de la proporción de probabilidades logarítmicas, se realizó una metarregresión progresiva con posibles variables de confusión como covariables. Los factores de confusión se consideraron significativos en el modelo si alteraron el coeficiente beta para el tipo de cirugía en más del 10%.⁵⁸ Evaluamos gráficamente el sesgo de publicación utilizando el método de Hunter para crear gráficos de embudo y probamos formalmente la asimetría del embudo utilizando la prueba de Peters.^{42,71} Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando los paquetes de programas StataIC 13 (StataCorp, College Station, TX) y METAPROP, METAREG y METAFUNNEL.

3. RESULTADOS

3.1. Fuentes

Nuestra búsqueda en la literatura electrónica y la revisión de bibliografías identificaron 1.328 estudios. Después de la revisión de resúmenes para excluir las duplicaciones y los estudios que no eran relevantes para el tema de interés, se revisaron 85 estudios en texto completo. Después de la exclusión de los estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión, se incluyeron en el análisis final 54 estudios que informaron sobre 74 grupos de tratamiento y resultados para 1.381 pacientes (Figura 1).

Los estudios revisados se realizaron durante un período de más de 30 años (1976-2015) en 16 países, lo que refleja una variedad de prácticas médicas y técnicas de informe. Entre los 54 estudios incluidos, 4 estudios (7%) se realizaron de forma prospectiva. Treinta y nueve (72%) estudios informaron resultados de una técnica quirúrgica única, 11 (20%) reportaron resultados de 2 técnicas, 3 (6%) presentaron 3 técnicas y 1 (2%) informaron sobre 4 técnicas. En general, cada técnica se correlaciona con un grupo de tratamiento; sin embargo, 6 estudios describieron múltiples técnicas que se clasificaron en el mismo

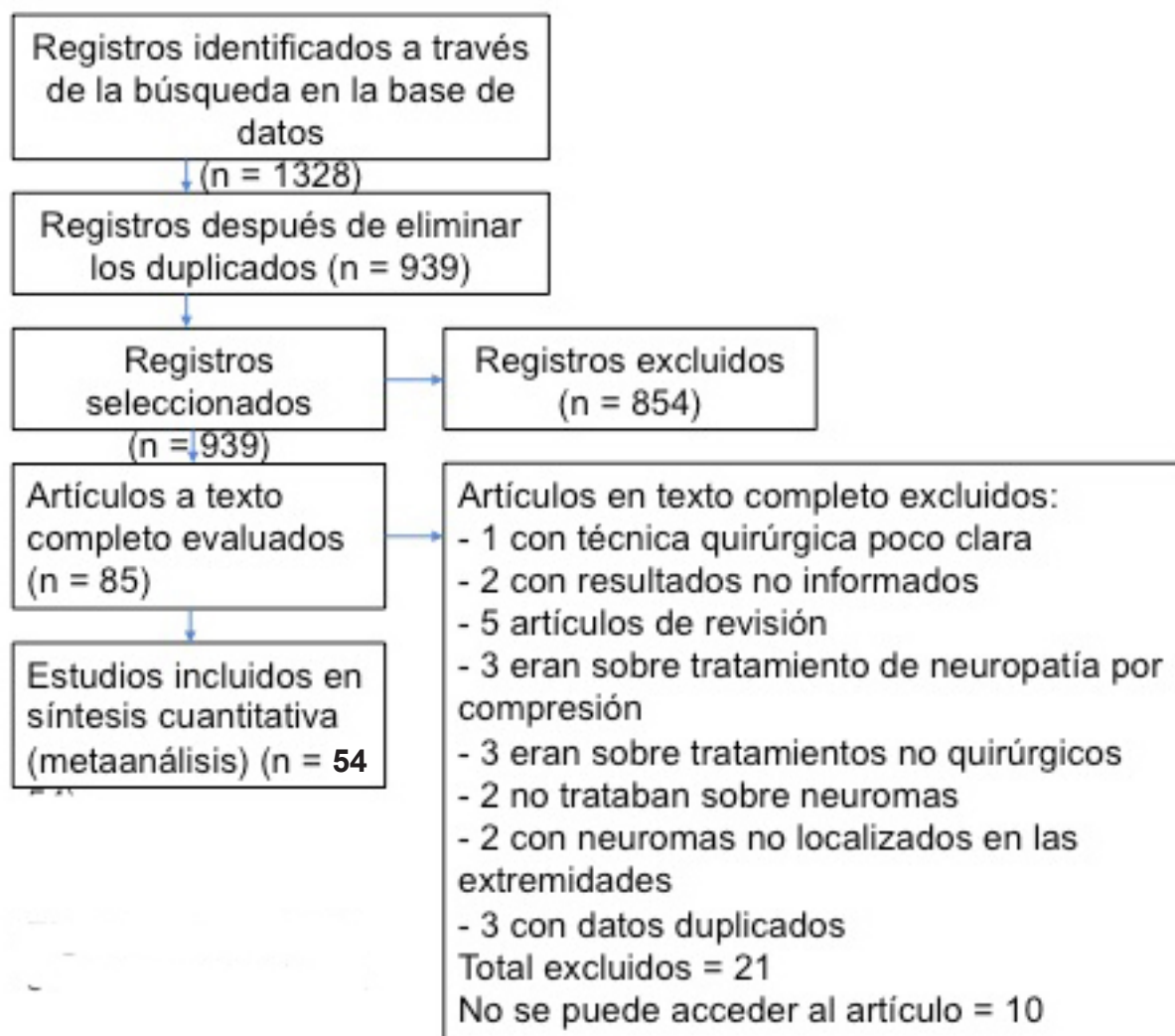


Figura 1. Proceso de selección del estudio

grupo de tratamiento. La exéresis y transposición fue la técnica más comúnmente informada para el tratamiento del neuroma, con 34 estudios (63%) que incluyeron a este grupo. Diecinueve estudios (35%) incluyeron un grupo de solo exéresis, 11 estudios (20%) incluyeron un grupo de neurólisis y cobertura, 10 estudios (19%) incluyeron un grupo de exéresis y reparación y 4 estudios (7%) incluyeron un grupo de exéresis y «capuchón» (Tabla 1).

Treinta y cinco estudios (65%) informaron sobre el tratamiento de neuromas en la extremidad superior, 12 (22%) sobre neuromas de la extremidad inferior y 6 (11%) sobre neuromas en las extremidades superiores e inferiores. Solo un estudio (2%) no especificó la ubicación del neuroma, pero sí incluyó fotografías intraoperatorias de las extremidades superiores. Treinta y seis estudios (67%) informaron sobre los resultados después del tratamiento de los neuromas nerviosos sensoriales cutáneos, 11 estudios (20%) informaron los

resultados después del tratamiento de los neuromas del nervio principal (p. ej., ulnar, mediano, ciático) y 5 estudios (9%) informaron los resultados para ambos. Dos estudios (4%) no especificaron si se trataron los nervios principales o cutáneos.

En los estudios incluidos, la edad media de los pacientes fue de $41,6 \pm 7,1$ años. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 24 meses (rango intercuartílico [RIC]: 17-31), y la mediana de la duración de los síntomas previos a la cirugía fue de 21 meses (RIC: 10-41). El porcentaje mediano de los pacientes que tuvieron una o más operaciones previas para el dolor del neuroma entre los estudios fue del 29% (RIC: 0-1).

3.2. Identificación del paciente

Cuarenta y ocho estudios (89%) informaron claramente cómo diagnosticaron los neuromas en sus pacientes. En todos los casos, el examen físico fue

Tabla 1
Informes de los resultados de los estudios sobre el tratamiento quirúrgico para el neuroma doloroso.

Estudio	Año	País	Tipo de cirugía	Localización	Seguimiento medio (meses)	Calidad (escala de 15 puntos)	Número de pacientes/grupos	Número de mejorados (% de éxito)
Adani et al. ³	2014	Italia	Neurólisis y cobertura	ES	41,5	6,5	8	6 (75)
Adani et al. ⁵	2002	Italia	Neurólisis y cobertura	ES	23,2	5,5	9	8 (89)
Atherton et al. ⁵	2008	Reino Unido	Exéresis y transposición	ES	32	7	33	28 (85)
Atherton et al. ⁶	2007	Reino Unido	Exéresis y transposición	ES	NR, 6 m mínimo	6,5	33	25 (76)
Atherton and Elliot ⁴	2007	Reino Unido	Exéresis y transposición	ES	33,7	7,5	7	6 (86)
Balcin et al. ^{7,*}	2009	Suiza	Exéresis y transposición Exéresis y transposición	EI	12	12,5	10 10	4 (40) 6 (60)
Barbera and Albert-Pamplo ⁸	1993	España	Exéresis y "capuchón"	EI	15	6	22	21 (95)
Bek et al. ⁹	2006	Turquía	Solo exéresis	ES	71,5	7	14	14 (100)
Bourke et al. ¹⁰	2011	Reino Unido	Solo exéresis	EI	NR	5,5	10	5 (50)
Burchiel et al. ¹¹	1993	Estados Unidos	Exéresis y transposición Exéresis y transposición Neurólisis y cobertura	NR	11	3,5	18 10 5	8 (44) 4 (40) 0 (0)
Chiodo and Miller ¹⁴	2004	Estados Unidos	Exéresis y transposición Exéresis y transposición	ES	27 12	11	14 14	9 (64) 13 (93)
Dellon and Barrett ¹⁸	2005	Estados Unidos	Solo exéresis	EI	NR, 6 m mínimo	9	13	10 (77)
Dellon et al. ¹⁹	2004	Estados Unidos	Exéresis y transposición	ES	16,8	9,5	9	9 (100)
Dellon ¹⁶	2002	Estados Unidos	Exéresis y transposición Solo exéresis	ES	NR	3	27 4	27 (100) 3 (75)
Dellon and Aszmann ¹⁷	1998	Estados Unidos	Exéresis y transposición	EI	29,5	7	11	9 (82)
Dellon and Mackinnon ²⁰	1986	Estados Unidos/Canadá	Exéresis y transposición	ES y EI	31	10	60	53 (88)
Ducic et al. ²⁵	2010	Estados Unidos	Exéresis y transposición	EI	34	9,5	35	29 (83)
Ducic et al. ²⁶	2008	Estados Unidos	Exéresis y transposición	EI	22,8	10,5	21	20 (95)
Elliot et al. ^{27,*}	2010	Reino Unido	Neurólisis y cobertura	ES	19	11	14	10 (72)
Evans and Dellon ²⁸	1994	Estados Unidos	Exéresis y transposición	ES	19	11	13	12 (92)
Guse and Moran ³⁶	2013	Estados Unidos	Exéresis y transposición Solo exéresis Exéresis y reparación	ES	240	10,5	11 17 28	6 (55) 7 (41) 23 (82)
Hazari and Elliot ³⁷	2004	Reino Unido	Exéresis y transposición Exéresis y transposición	ES	NR, 2 m mínimo	6	35 13	34 (97) 13 (100)
Herbert and Filan ³⁸	1998	Australia	Exéresis y transposición	ES	15	8,5	14	9 (64)
Herndon et al. ³⁹	1976	Estados Unidos	Neurólisis y cobertura Neurólisis y cobertura	ES	30	6	15 18	12 (80) 12 (67)
Kakinoki et al. ⁴⁵	2003	Japón	Exéresis y transposición	ES	23	7	10	7 (70)

el método principal de identificación del neuroma. Veintinueve estudios (54%) lo complementaron con un bloqueo nervioso diagnóstico. Tres estudios (6%) también utilizaron una resonancia magnética o una ecografía para ayudar en el diagnóstico.

3.3. Informes de los resultados

Los informes sobre los resultados y la duración del seguimiento variaron ampliamente entre los estudios. Muchos estudios informaron numerosos resultados. Treinta y ocho estudios (70%) utilizaron una escala ordinal no estándar, como «sin dolor», «dolor leve», «dolor moderado» o «dolor intenso» como su resultado primario. Solo quince estudios (28%) incluyeron la escala visual analógica de 10 puntos para cuantificar la intensidad del dolor y solo ocho (15%) lo utilizaron como resultado primario. Cuatro estudios (8%) utilizaron la satisfacción del paciente como resultado primario. Cuatro estudios (8%) informaron una reducción del dolor en la exploración física o una mejoría del estado funcional como resultado primario. Un estudio (2%) informó solamente que todos los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor y pudieron volver a sus actividades normales. Un estudio (2%) determinó el éxito del tratamiento a partir de la disminución del uso de medicamentos analgésicos.

Cuarenta y cuatro estudios (81%) informaron explícitamente sobre el alivio parcial del dolor en contraposición al alivio completo. Cinco estudios (9%) informaron puntuaciones en la escala DASH antes y después del tratamiento. Quince estudios (28%) informaron sobre la satisfacción del paciente. La mayoría de los estudios (40 de 54 [74%]) informaron solo la duración media del seguimiento en vez del momento en que se realizó la evaluación de los resultados. Tres estudios (6%) informaron nada más un rango de seguimiento y dos estudios (4%) informaron solamente un seguimiento mínimo. Solo un estudio (2%) informó el momento exacto de la evaluación de los resultados.

3.4. Calidad de los estudios

Entre los 54 estudios incluidos, la calidad de la información publicada fue inconsistente, lo que limita nuestra capacidad para analizar las variables de confusión como fuentes de heterogeneidad. En una escala de 0 a 15 puntos, donde 0 representa ninguna información importante presentada y 15 representa la información más importante presentada, la mediana fue de 8,0 puntos (RIC: 6,4-10,0). Los estudios informaron de manera constante sus objetivos, hipótesis, criterios de identificación del paciente y técnica quirúrgica. Sin embargo, la selección de pacientes, evaluación de

resultados y complicaciones rara vez se informaron con claridad.

3.5. Fuentes de sesgo de confusión

Basándonos en la revisión de la literatura, consideramos importantes las siguientes variables de confusión al evaluar los resultados para el tratamiento de los neuromas dolorosos: sexo, edad, duración de los síntomas, momento de la evaluación de los resultados, número de operaciones previas del neuroma doloroso, nervio comprometido, situación laboral, reclamos de indemnización laboral o litigios pendientes, estado de fumador, índice de masa corporal y estado socioeconómico. Ningún estudio informó todas estas variables y ninguno informó porqué o cómo se seleccionaron los factores de confusión. Entre los estudios que informaron factores de confusión, solo 9 estudios (17%) tuvieron en cuenta a los factores de confusión en sus análisis.

3.6. Reducción significativa del dolor según el tipo de cirugía

Entre todos los estudios, la proporción de pacientes con una reducción significativa del dolor fue del 77% (IC del 95%: 73-83). Cuando se los estratificó por el grupo de tratamiento, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el resultado de una reducción significativa del dolor ($p > 0,05$). No obstante, el grupo de exéresis y transposición tuvo la mayor proporción de pacientes con reducción significativa del dolor (81% [IC del 95%: 75-86]) y los resultados más consistentes. A pesar de esto, se observó una gran heterogeneidad en todos los grupos de tratamiento, con un rango de I^2 de 85,7% a 95,6% (Figura 2).

3.7. Análisis estratificados

Para descubrir posibles pautas para el futuro tratamiento quirúrgico de los neuromas, se realizaron análisis estratificados para examinar las diferencias de los grupos quirúrgicos con respecto a las variables de confusión. Estos incluyeron edad, duración del seguimiento, duración de los síntomas antes de la cirugía definitiva del neuroma, proporción de pacientes con una o más cirugías previas para el alivio del dolor producido por el neuroma, localización del neuroma, calibre del nervio afectado (nervio principal versus nervio cutáneo), resultado primario, calidad del estudio y año de publicación del estudio.

Los grupos de estudio se clasificaron de acuerdo con la duración media de los síntomas informados antes de la cirugía del neuroma en: duración menor de 12

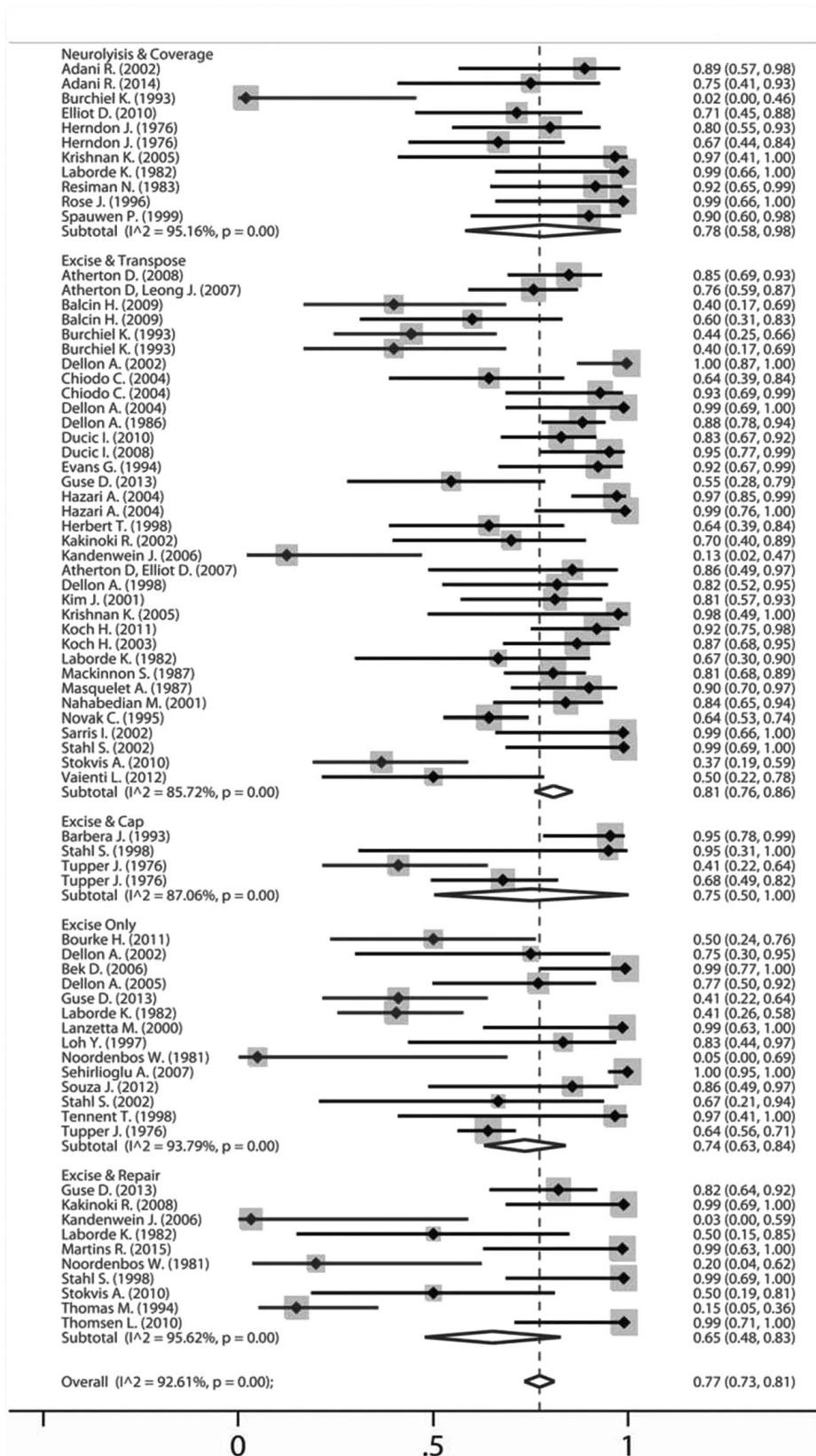


Figura 2. Proporción de pacientes con reducción del dolor por tipo de cirugía. Cincuenta y cuatro estudios que describen 74 grupos fueron incluidos en este metaanálisis de la proporción de pacientes tratados exitosamente con cirugía para aliviar el dolor producido por el neuroma. En general, el 77% (intervalo de confianza del 95%: 73-83) de los pacientes tuvieron una reducción significativa del dolor. El tipo de cirugía realizada no hizo una diferencia significativa en la proporción de pacientes tratados con éxito. Las cajas grises cuadradas con un punto representan la proporción informada de pacientes con reducción del dolor. La línea alrededor de esta caja representa el intervalo de confianza del 95% para esa proporción. Los diamantes representan el estimado de la proporción de pacientes con reducción del dolor para cada tipo de cirugía y, en general, derivados de los grupos de estudio incluidos mediante el uso de un metaanálisis de proporción de efectos aleatorios.

meses, duración de 12 a 23 meses, duración mayor de 24 meses y no informada. Entre los grupos con una duración media de los síntomas mayor de 24 meses, la exéresis y la transposición (74% de los pacientes mejoraron [IC del 95%: 0,65-0,83]) y la neurólisis y cobertura (91% de los pacientes mejoraron [IC del 95%: 0,80-1,00]) fueron significativamente mejores que la exéresis y reparación (20% de los pacientes mejoraron [IC del 95%: 0,05-0,34]), $p > 0,05$ para ambas comparaciones. Entre los grupos con una duración media de los síntomas menor de 12 meses, o de 12 a 23 meses, no hubo diferencias significativas entre los tipos de cirugía.

Los grupos de estudio también fueron clasificados según la proporción de pacientes que se sometieron a una o más cirugías para aliviar el dolor del neuroma antes de la cirugía informada (0-15%, 16-30%, 31-45%, 46-60% y mayor del 60%). Entre los estudios con más de 60% de pacientes con una o más cirugías previas específicamente para el dolor del neuroma, la exéresis y transposición del neuroma (78% de los pacientes mejoraron [IC del 95%: 0,66-0,90]) y la neurólisis y cobertura (96% de los pacientes mejoraron [IC del 95%: 0,90-1,00]) fueron significativamente mejores que la exéresis sola (30% de los pacientes mejoraron [IC del 95%: 0,02-0,59]), $p > 0,05$ para ambas comparaciones.

No se observaron diferencias significativas entre los tipos de cirugía en grupos con menos de 60% de pacientes con una o más operaciones previas para el dolor. No se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con una reducción significativa del dolor entre los grupos de estudio, independientemente de la edad, duración del seguimiento, localización (extremidad superior/inferior), calibre del nervio afectado, resultado primario utilizado, calidad del estudio o año de publicación.

3.8. Análisis de regresión

Se realizó una metarregresión para examinar los efectos confusores de la edad media, la duración media del seguimiento, la duración media de los síntomas, la proporción de pacientes con una o más operaciones previas, el calibre del nervio y el resultado primario informado. Dentro de los modelos de regresión múltiple, el resultado primario informado, la edad media del paciente y la proporción de pacientes con una o más operaciones previas alteraron la estimación del efecto del tipo de cirugía en la proporción de pacientes con mejoría significativa después de la cirugía de neuroma en más del 10%, lo que sugiere que estos factores confunden el efecto del tratamiento.

3.9. Análisis de sesgos

El análisis del gráfico del embudo de los grupos de estudio fue simétrico, lo que sugiere que no hubo sesgo de publicación entre los estudios (Apéndice 2, disponible en línea como contenido digital complementario en <http://links.lww.com/PAIN/A506>). La prueba de Peters para el sesgo de publicación confirmó estos resultados ($p = 0,24$).

4. DISCUSIÓN

En la literatura se describe una amplia variedad de técnicas quirúrgicas para tratar el neuroma doloroso. Por lo tanto, los objetivos de este metaanálisis de 54 estudios que informaron sobre los resultados después del tratamiento quirúrgico de los neuromas dolorosos fueron evaluar la efectividad quirúrgica, establecer una jerarquía de las técnicas efectivas y profundizar en el impacto de los factores de confusión en el tratamiento quirúrgico efectivo. Al evaluar los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, nuestra información demuestra que se puede lograr una mejoría clínicamente significativa del dolor con la intervención quirúrgica. Sin embargo, no se dilucidó cuál técnica quirúrgica es la más efectiva, pues no encontramos diferencias significativas entre las diversas técnicas quirúrgicas. Además, la calidad general de la mayoría de los estudios revisados fue baja y el entusiasmo por estos resultados debe ser moderado.

A pesar de la baja calidad de la mayoría de los estudios, la gran cantidad de estudios, grupos quirúrgicos y pacientes incluidos en este metaanálisis permitió explorar el papel de las variables de confusión en los resultados de la cirugía del neuroma. No hubo evidencia de sesgo de publicación, lo que sugiere que los resultados informados son confiables. Nuestro esquema de categorización y subdivisión de los pacientes en grupos quirúrgicos según la técnica quirúrgica empleada es un reflejo de la literatura quirúrgica, las descripciones y la experiencia. Con este metaanálisis no podemos evaluar si nuestro esquema de categorización por técnica fue significativo o no y esto es una limitación para el estudio. Las diferencias sutiles en la técnica no se abordan bien con un metaanálisis y requieren un ensayo bien diseñado para eliminarlas. Por lo tanto, recomendamos un análisis continuo de los resultados y la técnica por parte de los cirujanos en conjunto con los especialistas en dolor.

En general, nuestra información sugiere que la mayoría de los pacientes con un neuroma doloroso considerados por el cirujano como candidatos quirúrgicos apropiados tendrán una disminución significativa del dolor con la intervención quirúrgica y que, en casos

seleccionados adecuadamente, el dogma de que “operar el dolor solo dará como resultado más dolor” puede no aplicarse.^{12,13,67} No se incluye información sobre pacientes con neuromas dolorosos a los que no se les ofreció cirugía. Por lo tanto, cualquier conclusión sobre la efectividad de la cirugía debe limitarse a los pacientes considerados apropiados para el manejo quirúrgico, es decir, indicado para la cirugía por el cirujano. Creemos que la selección del paciente y la atención cuidadosa para un diagnóstico correcto es la clave para obtener resultados exitosos.

Al evaluar a los pacientes con neuromas dolorosos, es esencial distinguir entre el dolor neuropático debido a una neuropatía por compresión, una lesión nerviosa directa o ambas, teniendo en cuenta la posibilidad clara de un fenómeno asociado de doble aplastamiento.^{90,94} El tratamiento quirúrgico variará significativamente si es para la compresión o, en su defecto, para la lesión neurotómica.^{15,69} La distinción requiere una historia detallada y un examen físico. La identificación del/los nervio(s) apropiado(s) involucrado(s) en la generación del dolor es fundamental, especialmente al considerar la superposición de los dermatomas nerviosos y la formación frecuente de plexos entre los nervios cutáneos.^{23,34,79} La importancia de la participación activa del paciente en el diagnóstico correcto no se puede exagerar.³² Además, es esencial un enfoque multidisciplinario para estos pacientes con dolor. Recomendamos la participación de especialistas en el tratamiento del dolor, fisioterapeutas y psicólogos para llegar al diagnóstico y a la decisión de la intervención quirúrgica. Según nuestra experiencia, el diagnóstico erróneo junto con una cirugía mal indicada pueden empeorar el dolor de un paciente.

Los análisis estratificados revelaron dos hallazgos interesantes. La primera fue que la exéresis de un neuroma y la transposición del extremo distal del nervio al músculo, hueso o vena, o la neurólisis de un neuroma y la cobertura con tejido vascularizado sano fueron superiores a la exéresis sola o la exéresis y «capuchón» en pacientes que tuvieron dolor del neuroma durante más de dos años y en pacientes que tuvieron más de una cirugía previa específicamente para tratar el dolor del neuroma. Este metaanálisis no puede responder por qué estos procedimientos son superiores en estas poblaciones de pacientes, por lo que amerita un estudio complementario. Aunque, se cree que estas poblaciones son las más recalcitrantes al tratamiento quirúrgico debido a la centralización de su dolor.^{20,30} Por lo tanto, debido a su severidad, estos grupos pueden permitir la mejor evaluación de los tratamientos quirúrgicos.

Numerosos autores han sugerido que el microentorno puede afectar la formación del neuroma doloroso.^{33,45,72,96} La colocación del extremo del nervio

seccionado en el músculo disminuye el tamaño del neuroma y la infiltración de miofibroblastos, lo que potencialmente disminuye la señalización del dolor.^{57,95} La colocación del extremo del nervio cortado dentro de un músculo o debajo de un colgajo vascularizado también lo protege de los estímulos externos y bloquea la regeneración del axón en la piel.^{50,57} La piel puede servir como un irritante mecánico y biológico, especialmente en un lecho de herida inflamado y operado múltiples veces.^{61,70} Otros irritantes mecánicos también deben ser observados cuidadosamente al limitar la tensión y el movimiento en el extremo del nervio seccionado.²⁰ Nuestra experiencia clínica de cubrir un neuroma con tejido vascularizado no ha sido positiva a menos que la fuente del dolor del neuroma se aborde con la exéresis del neuroma o la exéresis del neuroma y reparación del nervio.⁸⁸

Los resultados de este estudio son consistentes con trabajos publicados anteriormente, que indican que entre el 20 y el 30% de los neuromas serán refractarios al tratamiento, independientemente del tipo de cirugía realizada.^{36,64} Los resultados iniciales pueden ser engañosos y en algunos estudios se han informado tasas de reoperación de hasta 65%.^{36,37,52} Desafortunadamente, las tasas de reoperación pueden ser difíciles de rastrear y rara vez se informaron en los estudios incluidos. Los estudios también sugieren que la ubicación o el tamaño del neuroma pueden afectar los resultados.^{20,31,36} En este estudio, la ubicación del neuroma en la extremidad inferior frente a la superior no hizo ninguna diferencia. El tamaño del neuroma rara vez se informó, lo que excluyó una interpretación significativa de su impacto.

Al igual que con todas las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, nuestra capacidad para extraer conclusiones está limitada por la calidad de la información incluida en los estudios primarios. En general, la calidad de la información presentada en los estudios tuvo una mediana de 8, de los 15 puntos posibles, al considerar los factores clave pertinentes al resultado del paciente. No todos los estudios incluyeron al menos un factor importante, y la mayoría de los estudios no informaron ni realizaron ningún análisis de sesgo con sus resultados. Aunque los datos incluidos fueron suficientes para realizar un análisis de regresión multivariada y estratificada, nuestra incapacidad para detectar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento no confirma la equivalencia de estas técnicas. Más bien, esta falta de diferencias es probablemente una indicación de la granularidad de nuestros datos y la heterogeneidad de los resultados y variables de confusión informados en los estudios.

Por lo tanto, una de las principales conclusiones de este estudio es que debemos mejorar la calidad de la

información reportada en la literatura para mejorar la aceptación y validez del tratamiento quirúrgico para los neuromas dolorosos. En particular, los estudios deben incluir descripciones claras de cómo se diagnostica un neuroma, criterios claros de inclusión y exclusión, y datos sobre los factores de confusión como la edad, el origen étnico, el estado de fumador, el nivel socioeconómico, la situación laboral y los litigios o reclamos de indemnización laboral. Estos datos deben incluir estimaciones de precisión y no solo rangos. Del mismo modo, el reporte de los resultados debe ser estandarizado. Sugerimos utilizar la escala visual analógica (EVA) antes y después de la cirugía en conjunto con un diagrama del dolor y una lista de adjetivos para el dolor. Usamos una hoja de evaluación del dolor estandarizada en cada visita (Apéndice 3, disponible en línea como contenido digital complementario en <http://links.lww.com/PAIN/A506>). Es esencial que los estudios futuros recolecten datos del seguimiento a largo plazo en pacientes e incluyan informes no sesgados de las tasas de reoperación y los fracasos del tratamiento.

5. CONCLUSIONES

El manejo quirúrgico de los neuromas dolorosos condujo a una mejoría clínicamente significativa del dolor en aproximadamente el 77% de los casos, independientemente de la técnica quirúrgica utilizada. Aunque ninguna técnica demostró ser claramente superior, esta información demuestra que la intervención quirúrgica debe considerarse en el algoritmo de tratamiento para pacientes con neuroma doloroso refractario al tratamiento médico. Los estudios futuros que evalúen el tratamiento quirúrgico del neuroma, o aquellos que comparen técnicas quirúrgicas, deben ser cuidadosos para definir su tratamiento, resultados, criterios de inclusión/exclusión y deben tener en cuenta las variables de confusión para proporcionar información significativa y facilitar el tratamiento basado en la evidencia de nuestros pacientes con neuromas dolorosos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

R. P. Parikh cuenta con el apoyo de una Beca de Capacitación en Investigación Institucional del Premio Nacional de Servicios de Investigación Ruth L. Kirschstein, de NIH (National Institutes of Health) (T32CA190194, PI Colditz).

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen al Centro Nacional para el

Avance de las Ciencias Traslacionales, por la subvención UL1 TR000448, que ayudó a hacer posible este trabajo.

Contenido digital suplementario

El contenido digital suplementario asociado con este artículo se puede encontrar en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A506>.

REFERENCIAS

1. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005;95:69-76.
2. Adani R, Tarallo L, Battiston B, Marcoccio I. Management of neuromas in continuity of the median nerve with the pronator-quadratus muscle flap. *Ann Plast Surg* 2002;48:35-40.
3. Adani R, Tos P, Tarallo L, Corain M. Treatment of painful median nerve neuromas with radial and ulnar artery perforator adipofascial flaps. *J Hand Surg* 2014;39:721-7.
4. Atherton D, Elliot D. Relocation of neuromas of the lateral antebrachial cutaneous nerve of the forearm into the brachialis muscle. *J Hand Surg Eur Vol* 2007;32:311-15.
5. Atherton D, Fabre J, Anand P, Elliot D. Relocation of painful neuromas in zone III of the hand and forearm. *J Hand Surg Eur Vol* 2008;33:155-62.
6. Atherton D, Leong J, Anand P, Elliot D. Relocation of painful end neuromas and scarred nerves from the zone II territory of the hand. *J Hand Surg Eur Vol* 2007;32:38-44.
7. Balcin H, Erba P, Wettstein R, Schaefer D, Pierer G, Kalbermatten D. A comparative study of two methods of surgical treatment for painful neuroma. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:803-8.
8. Barbera J, Albert-Pamplo R. Centrocentral anastomosis of the proximal nerve stump in the treatment of painful amputation neuromas of major nerves. *J Neurosurg* 1993;79:331-4.
9. Bek D, Demiralp B, Komurcu M, Atesalp S. The relationship between phantom limb pain and neuroma. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40:44-8.
10. Bourke H, Yelden K, Robinson K, Sooriakumaran S, Ward D. Is revision surgery following lower-limb amputation a worthwhile procedure? A retrospective review of 71 cases. *Injury* 2011;42:660-6.
11. Burchiel K, Johans T, Ochoa J. The surgical treatment of painful traumatic neuromas. *J Neurosurg* 1993;78:714-19.
12. Campbell JN. Neuroma pain. In: Gebhart GF, Schmidt RF, editors. *Encyclopedia of pain*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2013. p. 2056-2058.
13. Cetas JS, Saedi T, Burchiel KJ. Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review. *J Neurosurg* 2008; 109:389-404.
14. Chiodo C, Miller S. Surgical treatment of superficial peroneal neuroma. *Foot Ankle Int* 2004;25:689-94.
- [15] Colbert SH. Painful sequelae of peripheral nerve injuries. In: Mackinnon SE, editor. *Nerve surgery*. New York: Thieme, 2014. p. 591-619.
16. Dellon A. Invited discussion. *Ann Plast Surg* 2002;48:158-60.
17. Dellon A, Aszmann O. Treatment of superficial and deep peroneal neuromas by resection and translocation of the nerves into the anterolateral compartment. *Foot Ankle Int* 1998;19:300-3.
18. Dellon A, Barrett S. Sinus tarsi denervation: clinical results. *J Am Podiatric Med Assoc* 2005;95:108-13.
- [19] Dellon A, Kim J, Ducic I. Painful neuroma of the posterior cutaneous nerve of the forearm after surgery for lateral humeral epicondylitis. *J Hand Surg* 2004;29:387-90.
20. Dellon A, Mackinnon S. Treatment of the painful neuroma by neuroma resection and muscle implantation. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:427-38.

21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986;7:177-88.
22. Devor M, Tal M. Nerve resection for the treatment of chronic neuropathic pain. *PAIN* 2014;155:1053-4.
- [23] Dorsi MJ, Chen L, Murinson BB, Pogatzki-Zahn EM, Meyer RA, Belzberg AJ. The tibial neuroma transposition (TNT) model of neuroma pain and hyperalgesia. *PAIN* 2008;134:320-34.
24. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and nonrandomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84.
25. Ducic I, Levin M, Larson E, Al-Attar A. Management of chronic leg and knee pain following surgery or trauma related to saphenous nerve and knee neuromata. *Ann Plast Surg* 2010;64:35-40.
26. Ducic I, Mesbahi A, Attinger C, Graw K. The role of peripheral nerve surgery in the treatment of chronic pain associated with amputation stumps. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:908-14.
27. Elliot D, Lloyd M, Hazari A, Sauerland S, Anand P. Relief of the pain of neuromas-in-continuity and scarred median and ulnar nerves in the distal forearm and wrist by neurolysis, wrapping in vascularized forearm fascial flaps and adjunctive procedures. *J Hand Surg Eur Vol* 2010;35:575-82.
28. Evans G, Dellon A. Implantation of the palmar cutaneous branch of the median nerve into the pronator quadratus for treatment of painful neuroma. *J Hand Surg Am* 1994;19:203-6.
29. Fisher GT, Boswick JA Jr. Neuroma formation following digital amputations. *J Trauma* 1983;23:136-42.
30. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006;7:873-81.
31. Friscia DA, Strom DE, Parr JW, Saltzman CL, Johnson KA. Surgical treatment for primary interdigital neuroma. *Orthopedics* 1991;14:669-72.
32. Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M, Miciak M, Dick B, Warren S, Rashiq S, Magee DJ, Gross DP. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: an experimental controlled study. *Phys Ther* 2014;94:477-89.
33. Ghilardi JR, Freeman KT, Jiménez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Kuskowski MA, Mantyh PW. Administration of a tropomyosin receptor kinase inhibitor attenuates sarcoma-induced nerve sprouting, neuroma formation and bone cancer pain. *Mol Pain* 2010;6:87.
34. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent postthoracotomy pain. *Eur J pain* 2001;5:89-96.
35. Greenland S, O'Rourke K. On the bias produced by quality scores in meta-analysis, and a hierarchical view of proposed solutions. *Biostatistics* 2001;2:463-71.
36. Guse D, Moran S. Outcomes of the surgical treatment of peripheral neuromas of the hand and forearm: a 25-year comparative outcome study. *Ann Plast Surg* 2013;71:654-8.
37. Hazari A, Elliot D. Treatment of end-neuromas, neuromas-in-continuity and scarred nerves of the digits by proximal relocation. *J Hand Surg Br* 2004;29:338-50.
38. Herbert T, Filan S. Vein implantation for treatment of painful cutaneous neuromas. *J Hand Surg Br* 1998;23 B:220-4.
39. Herndon J, Eaton R, Littler J. Management of painful neuromas in the hand. *J Bone Joint Surg Am Vol* 1976;58:369-73.
40. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
41. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]. The upper extremity collaborative group (UECG). *Am J Ind Med* 1996;29:602-8.
42. Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. *J Clin Epidemiol* 2014; 67:897-903.
43. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.
44. Kakinoki R, Ikeguchi R, Atiyya A, Nakamura T. Treatment of post-traumatic painful neuromas at the digit tip using neurovascular island flaps. *J Hand Surg Am* 2008;33:348-52.
45. Kakinoki R, Ikeguchi R, Matsumoto T, Shimizu M, Nakamura T. Treatment of painful peripheral neuromas by vein implantation. *Int Orthop* 2003;27:60-4. 222 L.H. Poppler et al. ·159 (2018) 214-223 PAIN® Copyright 2018 by the International Association for the Study of Pain. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
46. Kandenwein J, Richter H, Antoniadis G. Is surgery likely to be successful as a treatment for traumatic lesions of the superficial radial nerve? [in German]. *Nervenarzt* 2006;77:175-6.
47. Kim J, Dellon A. Neuromas of the calcaneal nerves. *Foot Ankle Int* 2001; 22:890-4.
48. Koch H. Painful neuroma—mid-term results of resection and nerve stump transposition into veins. *Eur Surg* 2011;43:378-81.
49. Koch H, Haas F, Hubmer M, Rappi T, Scharnagl E. Treatment of painful neuroma by resection and nerve stump transplantation into a vein. *Ann Plast Surg* 2003;51:45-50.
50. Krishnan KG, Pinzer T, Schackert G. Coverage of painful peripheral nerve neuromas with vascularized soft tissue: method and results. *Neurosurgery* 2005;56(2 suppl):369-78; discussion 369-78.
51. Krishnan KG, Pinzer T, Schackert G. Coverage of painful peripheral nerve neuromas with vascularized soft tissue: method and results. *Comments. Neurosurgery* 2005;56(4 suppl):ONS-377-8.
52. Laborde K, Kalisman M, Tsai T. Results of surgical treatment of painful neuromas of the hand. *J Hand Surg Am* 1982;7:190-3.
53. Lanzetta M, Nollir. Nerve stripping: new treatment for neuromas of the palmar cutaneous branch of the median nerve. *J Hand Surg Br* 2000;25:151-3.
54. Li Y, Dorsi MJ, Meyer RA, Belzberg AJ. Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. *PAIN* 2000;85:493-502.
55. Loh Y, Stanley J, Jari S, Trail I. Neuroma of the distal posterior interosseous nerve. A cause of iatrogenic wrist pain. *J Bone Joint Surg Br Vol* 1998;80:629-30.
56. Mackinnon S, Dellon A. Results of treatment of recurrent dorso-radial wrist neuromas. *Ann Plast Surg* 1987;19:54-61.
57. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. Alteration of neuroma formation by manipulation of its microenvironment. *Plast Reconstr Surg* 1985;76:345-53.
58. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138:923-36.
59. Martins R, Siqueira M, Heise C, Yeng L, De Andrade D, Teixeira M. Interdigital direct neurolysis for treatment of painful neuroma due to finger amputation. *Acta Neurochir (Wein)* 2015;157:667-71.
60. Masquelet A, Bellivet C, Nordin J. Treatment of painful neuromas of the hand by intra-osseous implantation [in French]. *Ann Chir Main* 1987;6:64-6.
61. Meyer RA, Raja SN, Campbell JN, Mackinnon SE, Dellon AL. Neural activity originating from a neuroma in the baboon. *Brain Res* 1985;325:255-60.
62. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
- [63. Nahabedian M, Johnson C. Operative management of neuromatous knee pain: patient selection and outcome. *Ann Plast Surg* 2001;46:15-22.
64. Nelson AW. The painful neuroma: the regenerating axon versus the epineural sheath. *J Surg Res* 1977;23:215-21.
65. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the

- single proportion:comparison of seven methods. *Stat Med* 1998;17:857-72.
66. Nikolajsen L, Christensen KF, Haroutiunian S. Phantom limb pain: treatment strategies. *Pain Manag* 2013;3:421-4.
 67. Noordenbos W, Wall P. Implications of the failure of nerve resection and graft to cure chronic pain produced by nerve lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:1068-73.
 68. Novak C, Van Vliet D, Mackinnon S. Subjective outcome following surgical management of upper extremity neuromas. *J Hand Surg Am* 1995;20:221-6.
 69. Novak CB. Evaluation of the patient with nerve injury or nerve compression. In: Mackinnon SE, editor. *Nerve surgery*. New York: Thieme, 2014. p. 41-58.
 70. Paterson S, Schmelz M, McGlone F, Turner G, Rukwied R. Facilitated neurotrophin release in sensitized human skin. *Eur J Pain* 2009;13:399-405.
 71. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006;295:676-80.
 72. Pezet S. Neurotrophins and pain [in French]. *Biol Aujourd'hui* 2014;208:21-9.
 73. Rajput K, Reddy S, Shankar H. Painful neuromas. *Clin J pain* 2012;28:639-45.
 74. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 1996;263:377-86.
 75. Reisman N, Dellon A. The abductor digiti minimi muscle flap: a salvage technique for palmar wrist pain. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:859-63.
 76. Rose J, Belsky M, Millender L, Feldon P. Intrinsic muscle flaps: the treatment of painful neuromas in continuity. *J Hand Surg Am* 1996;21:671-4.
 77. Sarris I, Gobel F, Gainer M, Vardakas D, Vogt M, Sotereanos D. Medial brachial and antebrachial cutaneous nerve injuries: effect on outcome in revision cubital tunnel surgery. *J Reconstr Microsurg* 2002;18:665-70.
 78. Sehirlioglu A, Ozturk C, Yazicioglu K, Tugcu I, Yilmaz B, Goktepe A. Painful neuroma requiring surgical excision after lower limb amputation caused by landmine explosions. *Int Orthop* 2009;33:533-6.
 79. Sheth RN, Dorsi MJ, Li Y, Murinson BB, Belzberg AJ, Griffin JW, Meyer RA. Mechanical hyperalgesia after an L5 ventral rhizotomy or an L5 ganglionectomy in the rat. *PAIN* 2002;96:63-72.
 80. Souza J, Nystrom A, Dumanian G. Patient-guided peripheral nerve exploration for the management of chronic localized pain. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:221-5.
 81. Spauwen P, Hartman E. Reverse fasciocutaneous forearm flaps are effective in treating incapacitating neuromas in the hand. *Eur J Plast Surg* 1999;22:107-10.
 82. Stahl S, Goldberg J. The use of vein grafts in upper extremity nerve surgery. *Eur J Plast Surg* 1999;22:255-9.
 83. Stahl S, Rosenberg N. Surgical treatment of painful neuroma in medial antebrachial cutaneous nerve. *Ann Plast Surg* 2002;48:154-8.
 84. Stokvis A, van der Avoort D, van Neck J, Hovius S, Coert J. Surgical management of neuroma pain: a prospective follow-up study. *PAIN* 2010;151:862-9.
 85. Tennent T, Birch N, Holmes M, Birch R, Goddard N. Knee pain and the infrapatellar branch of the saphenous nerve. *J R Soc Med* 1998;91:573-5.
 86. Thomas M, Stirrat A, Birch R, Glasby M. Freeze-thawed muscle grafting for painful cutaneous neuromas. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:474-6.
 87. Thomsen L, Bellemere P, Loubersac T, Gaisne E, Poirier P, Chaise F. Treatment by collagen conduit of painful post-traumatic neuromas of the sensitive digital nerve: a retrospective study of 10 cases. *Chir Main* 2010; 29:255-62.
 88. Tung TH, Mackinnon SE. Secondary carpal tunnel surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1830-43; quiz 1844, 1933.
 89. Tupper J, Booth D. Treatment of painful neuromas of sensory nerves in the hand: a comparison of traditional and newer methods. *J Hand Surg Am* 1976;1:144-51.
 90. Upton AR, McComas AJ. The double crush in nerve entrapment syndromes. *Lancet* 1973;2:359-62.
 91. Vaienti L, Merle M, Battiston B, Villani F, Gazzola R. Perineural fat grafting in the treatment of painful end-neuromas of the upper limb: a pilot study. *J Hand Surg Eur Vol* 2013;38:36-42.
 92. Watson J, Gonzalez M, Romero A, Kerns J. Neuromas of the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am* 2010;35:499-510.
 93. Whipple RR, Unsell RS. Treatment of painful neuromas. *Orthop Clin North America* 1988;19:175-85.
 94. Wilbourn AJ, Gilliat RW. Double-crush syndrome: a critical analysis. *Neurology* 1997;49:21-9.
 95. Yan H, Gao W, Pan Z, Zhang F, Fan C. The expression of alpha-SMA in the painful traumatic neuroma: potential role in the pathobiology of neuropathic pain. *J Neurotrauma* 2012;29:2791-7.
 96. Yan H, Zhang F, Kolkin J, Wang C, Xia Z, Fan C. Mechanisms of nerve capping technique