

Síndromes dolorosos regionales complejos. Controversias y recientes conceptos

Complex regional pain syndromes. Controversies and recent concepts

Juan Miguel Griego Pizarro

RESUMEN

Una de las más intrigantes patologías que los médicos deben lidiar en su práctica médica diaria es el SDRC (Síndrome doloroso regional complejo).

Existen múltiples y nuevos conceptos emergidos de las continuas investigaciones que permiten ajustar nuevas terapias acorde a cada paciente. Su diferenciación entre neuropático e inflamatorio aun no es clara debido a los múltiples mecanismos involucrados en su fisiopatología. Este artículo pretende facilitar la comprensión de las características clínicas del síndrome y los avances en la investigación.

PALABRAS CLAVES. Síndrome doloroso regional complejo, dolor, causalgia (DeCS).

(Juan Miguel Griego. Síndromes dolorosos regionales complejos. Controversias y recientes conceptos. Acta Neurol Colomb 2011;27:S46-S57).

SUMMARY

One of the most intriguing pathologies that physicians face dealing in his daily medical practice is the CRPS (Complex Regional Pain Syndrome).

There are several and news concepts arising from the continuous research that allow us to adjust new therapies according to each patient.

The precise place between neuropathic or inflammatory is not clear due to several mechanisms involved in its pathophysiology. The aim of this paper is to give some lights to understand the main factors regard to clinic manifestations and treatment of this syndrome.

KEY WORDS. Complex regional pain syndromes, pain, muscle fibers (MeHS).

(Juan Miguel Griego. Complex regional pain syndromes. Controversies and recent concepts. Acta Neurol Colomb 2011;27:S46-S57).

INTRODUCCIÓN

Sin duda alguna el síndrome doloroso regional complejo (SDRC) es uno de los cuadros dolorosos más controversiales tanto en su manejo terapéutico como en su enfoque, debido a lo cambiante de los conceptos teóricos que cuestionan su nicho neuropático, así como de los continuos descubrimientos fisiopatológicos.

Esta “variedad de condiciones dolorosas posteriores a una lesión que aparecen regularmente con un predominio distal; de hallazgos anormales que exceden en magnitud y duración el curso clínico esperado resultando en una discapacidad significativa y progresiva de la función sensitiva, motora, vasotónica y sudomotor” (1) no ha logrado definir a ciencia cierta su condición de patología neuropática.

Recibido: 11/05/11. Revisado: 17/05/11. Aceptado: 20/05/11.

Juan Miguel Griego. Anestesiólogo, Universidad Javeriana. Algesiólogo, programa especialización manejo de dolor y cuidados paliativos FSFB. Universidad El Bosque. Bogotá.

Correspondencia: jmgriego@metrotel.net.co

Revisión

Dos artículos recientes nos muestran pro y contras de este concepto, el primero (2) cuestiona las trabajos de Oaklander (3) y Albercht (4) que muestran disminución en la densidad de proyecciones axonales dendríticas en un 30% en las biopsias, en miembros afectados de SDRC, en contraposición con el miembro colateral no afectado en 17 de los 18 pacientes estudiados y de los hallazgos en 2 miembros amputados afectados con serias alteraciones en calibres de axones terminales dérmicos, disminución de inervación vascular en epidermis y glándulas sudoríparas con pérdida de la integridad vascular endotelial e hipertrofia vascular de la zona en biopsias tomadas de dichos miembros (4).

Esta última situación vascular nerviosa parecida a la encontrada por Van der Laan (5) en las fibras musculares de 8 pacientes también amputados con diagnóstico de SDRC Tipo I una década atrás.

Si en realidad el autor (2) no desconoce la situación fáctica de estas alteraciones no encuentra aún la razón clara para aseverar que estos fueron los hechos generadores de los cambios que pueden contribuir a la situación crónica de esta patología.

El segundo artículo (6) bajo la visión del nuevo concepto de dolor neuropático, como dolor proveniente como consecuencia directa de lesión o enfermedad que afecta el sistema somato-sensorial, cuestiona la posibilidad del SDRC para caber en su totalidad dentro de esta premisa. Argumenta a favor del contexto neuropático de éste lo siguiente: signos y síntomas sensoriales térmicos, mecánicos, alodinia e hiperalgesia similar a patologías neuropáticas, presencia ocasional del dolor simpático y evidencia de lesión de fibras pequeñas aferentes. Y en su contra: no se ha demostrado siempre la lesión de los nervios periféricos mayores, hay evidencia creciente de compromiso inflamatorio preponderante inicial en la lesión y existe evidencia de respuesta auto-inmune contra el sistema nervioso autónomo.

Más sin embargo concluye que deben ser los investigadores de la fisiopatología de esta entidad las que deben cambiar estos pro y contras y que a los pacientes con SDRC sería sabio tratarlos como patología neuropática diferente a aquellos que sí caben dentro de la nueva visión.

MECANISMOS PATOGENICOS DEL SDRC

Inflamatorios

Por liberación de mediadores tanto neurogénicos como somáticos (7), por posible lesión de las terminaciones nerviosas y noxa por isquemia secundaria con liberación de radicales libres, ácido láctico, protones que acidifican el medio activando la cascada inmune inflamatoria periférica mediada por: TNF α Interleucina 6, interleucina 1 y triptasa generando como consecuencia inicial una sensibilización periférica en el sitio de lesión (8, 9).

Este predominio periférico inicial se corrobora con la evidencia de concentraciones mayores de estas sustancias regionales sistémicas y la detección con anticuerpos anti TNF α en etapas iniciales del síndrome; permiten encontrar el puente entre el proceso periférico con el central subsecuente de la cronificación del mismo (10-15).

Sensibilización central

Demostrado por los consecuentes impulsos desde la periferia a través de las fibras C con manifestación fisiológicas de aumento de dolor extrateritorial de cualquier distribución nerviosa, disminución de umbral de despolarización en el cuerpo dorsal, alodinia mecano-térmica evocada o no y aumento del campo receptivo e hiperpatía (9).

Alteración de la representación cortical

Los exámenes funcionales muestran cambios y pérdida de representación cortical del miembro afectado con superposición de partes del cuerpo mejor representadas en la corteza y cambios plásticos que se traducen en perdida de la localización espacial real (14, 16).

Esta alteración cortical homuncular se demuestra por datos psicofísicos que muestran distorsión de imagen, al reproducir dolor en el miembro afectado con solo mirar en imagen de espejo el miembro no afectado además de las sensaciones táctiles dolorosas referidas percibidas fuera del territorio somático afectado al estímulo contralateral sanos confirmando

a las claras un componente cortical anómalo preponderante (9).

Sistema nervioso autonómico

En algunos de los SDRC existe un mantenimiento del simpático y su activación puede exacerbarse por estímulos físicos o mentales, pero si en realidad este sistema puede estar involucrado en algunas de las etapas no es patognomónico ni exclusivo de él, ya que en otras patologías neuropáticas se presenta este componente y no todos los pacientes que desarrollan el síndrome tienen el sistema autónomo comprometido (8, 9, 17).

En este grupo de paciente la inducción de enfriamiento corporal total incrementa el dolor en las áreas de evidencia hiperalgesia mecánica y de hecho este signo sugiere una respuesta positiva a la intervención de este sistema (9, 17) no todas la sintomatología como incremento de sudor, vasoconstricción relacionado con frialdad y cambios troficos en algunos momentos y considerada por hiperactividad del simpático son debidas a esta ya que una falla del sistema espinal inhibitorio de supresión de estímulos nociceptivos aferentes incrementan la estimulación simpática eferente que encuentra en la sobre-población de receptores alfa adrenérgicos en la zona lesionada objetivos claros de activación para producir los signos relacionados con el desbalance positivo autonómico (8, 17) que pueden perpetuar junto con la disfunción del sistema linfático, simpático relacionado, el edema visto en ocasiones en los miembros afectados que ayudan a contribuir en la perpetuación de la sopa inflamatoria inicial con la subsecuente diferencia térmica comparativa con el miembro no afectado (8, 9).

Este edema es causado directamente por una combinación de los siguientes mecanismos: aumento de capacidad de filtración capilar; aumento de la estimulación simpática con disfunción o insuficiencia de la capacidad de drenaje linfático simpático; inflamación neurogénica eferencial concomitante (5). Estos hechos dan pie a una terapia anti-inflamatoria inicial en el manejo de recuperación de la función alterada del SNA y movimientos anormales en el SDRC.

El dolor, la disfunción autonómica y la alteración de la percepción cortical homuncular en los pacientes con SDRC prolongado causan hasta en el 70% de

los pacientes, diversos grados de dificultad en la iniciación, mantenimiento y precisión de movimientos finos y pequeños; debilidad y distonía, disminución de los rangos de movimiento, temblor, espasmos y mioclonias y anormalidades en agarre y localización de objetos.

Algunos signos relacionados con las alteraciones inhibitorias que involucran el sistema gabaérgico y corticoespinal descendente se pueden manejar con una fisioterapia agresiva-progresiva-analgésica para reeducación tanto motora como cortical del paciente (9).

Estos mecanismos fisiopatológicos pueden resumirse en la figura 1 (8).

Anteriormente estos cambios fisiopatológicos eran estadificados de acuerdo a la temporalidad del síndrome en (18):

- Estado I temprano: duración mínimo de 3 meses con progresión lenta en algunos pacientes hacia el siguiente estadio.
- Estado II establecido: en el cual se hallan duración superior a 3 meses hasta 1 año y exámenes radiológicos positivos.
- Estado III tardío: con diseminación proximal del dolor aunque de menor intensidad, piel delgada y lustrosa, y marcada desmineralización radiográfica.

La ausencia de progresión sostenida clínica en el tiempo motivó el trabajo de Bruehl y Cols (19) para evaluar 113 pacientes con diagnóstico SDRC y de acuerdo a los criterios IASP en los signos y síntomas, con respecto a la temporalidad del desarrollo de la patología sin que se lograra establecer esa secuencialidad temporal relacionada con la duración del síndrome doloroso.

Los cuatro elementos semiológicos analizados fueron: las anormalidades dolorosas sensoriales, la disfunción vasomotora, la disfunción de edema sudomotor y los cambios trófico motores. Bajo este enfoque aparecieron 3 subtipos del síndrome de acuerdo al predominio semiológico: síndrome limitado con signos vasomotores predominantes, síndrome relativamente limitado con predominio de dolor neuropático y anormalidades sensoriales y síndrome de SDRC florido con signos tróficos motores importantes con osteopenia demostrada gammagráficamente y resalta el hecho de la menor

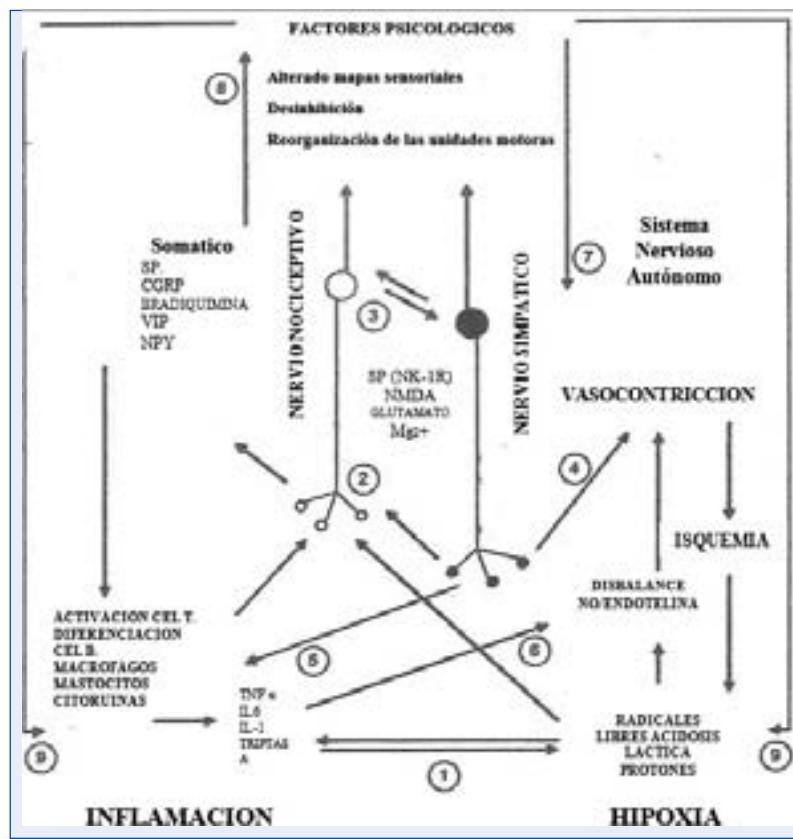


FIGURA 1.

FIOSIOPATOLOGÍA INTEGRAL PSICOLÓGICA, INFLAMATORIA E HIPÓXICA DEL SDRC.

MODIFICADO DE: Marissa de Mos, Miriam CJM. Stukenboom, et al. Current Understandings on complex regional pain syndrome; *Pain Practice*, 2009;9: 86-99.

duración temporal de dolor en estos pacientes avisando que la evolución de la patología estaría más relacionada con la intensidad dolorosa que con la temporalidad del establecimiento de la misma (19).

DIAGNÓSTICO

Es preponderantemente clínico y por esto se han desarrollado varios criterios en consensos de expertos (1, 18, 20-23). El consenso de dolor crónico llevado a cabo en 1994 estableció unos criterios diagnósticos simples y sencillos de una alta sensibilidad pero poca especificidad que resultaba en un sobrediagnóstico de esta patología impidiendo por esta razón homogeneidad adecuada en la investigación al respecto.

Y que consistían en: presencia de evento nocivo o inmovilización, 5-10% de los pacientes no presentaban este elemento; dolor continuo alodínico e hiperalgesia desproporcionados con el evento desencadenante inicial. Evidencia en alguna etapa de edema, cambios en el flujo cutáneo o anomalías

sudomotora en la región dolorosa; y conclusión del diagnóstico si se detecta otra condición patológica que pudiera explicar el grado de dolor y disfuncionalidad (1).

Por esta razón en aras de mejorar su especificidad sin perder mucha sensibilidad el consenso de Budapest 2003 propuso una nueva tabla de criterios que conjugaba signos y síntomas con el cuadro doloroso continuo desproporcionado al evento generador y que aquellos pacientes previamente encasillados en esta patología que no encajaron en el nuevo cuadro de criterios diagnóstico se denominaron como SDRC NOS (No de otra manera especificado) (1, 6, 18, 20).

Estos criterios son: dolor continuo desproporcionado al evento inicial, al menos un síntoma en cada una de estas categorías, al menos un signo en dos o más categorías. Siendo las categorías a evaluar: sensitiva, vasomotora, sudomotora-edema y motora – trófica.

No hay otro diagnóstico que explique síntomas y signos Tabla 1.

Con este enfoque las múltiples combinaciones de hallazgos semiológicos entre propedéutica y semiología sugieren que con dos signos positivos más 4 síntomas positivos en las categorías enunciadas se tendría un 70% de sensibilidad con 94% de especificidad siendo aconsejable que en las investigaciones sobre este síndrome se utilice esta mejor aproximación diagnóstica y que ante una sensibilidad mayor 85 con 60% de sensibilidad bastaría para un encasillamiento diagnóstico en la práctica clínica (6, 12) Tabla 2.

Con este nuevo marco entonces estos síndromes se podrán clasificar como:

- Síndrome doloroso regional complejo, tipo I; aquellos sin lesión nerviosa evidente.
- Síndrome doloroso regional complejo tipo II: con lesión nerviosa evidente.
- Síndrome doloroso regional complejo NOS: aquellos que no cuadran en los nuevos marcos de diagnóstico, con compromiso o no del sistema simpático presente en 30% de los pacientes afectados por esta patología (1,17,20).

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

A pesar de un diagnóstico eminentemente clínico por no existir una prueba diagnóstica, simple, sencilla, confiable, sensible y específica, existen estudios y procedimientos que ayudan a evaluar la disfuncionalidad de los sistemas comprometidos y la preponderancia de éstas en el cuadro presentado (18, 21-23).

Los exámenes de neurofisiología que más pueden ayudar son: la EMG- velocidades de conducción comparativa de miembros afectados y que descartaría lesión nerviosa de un nervio importante que encasillaría en un tipo I o II el síndrome (18,21). La evaluación sudomotora provocativa como el test cuantitativo del reflejo del axón sudomotor (QSART) que solamente muestra la alteración de este sistema en la producción de sudor y que aparece en cualquier subtipo de la patología (18,21).

TABLA 1. NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SDRC. CONSENSO DE BUDAPEST 2003. MODIFICADO: HARDEN N, BRUEHL SP. Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Medicine* 2007;8 326-331.

I. A. S. P. Dx: SDRC

Criterios

- 1) Dolor continuo desproporcionado al evento inicial
- 2) Al menos un síntoma en cada una de cualquiera de estas categorías.
- 3) Al menos un signo en dos o más de estas categorías.

Sensorial

Vasomotor

Sudomotor – edema

Motor –trofismo.

- 4) No hay otro explique signos- síntomas

S.D.R.C. NOS

TABLA 2. COMBINACIÓN DE CRITERIOS DE SIGNOS Y SÍNTOMAS CON RELACIÓN A SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD. CONSENSO DE BUDAPEST 2003. MODIFICADO: HARDEN N, BRUEHL SP. Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Medicine* 2007;8 326-331.

Normas de criterio y decisión de los criterios propuestos	Sensibilidad	Especificidad
2+ Categorías Signos y 2+ Categorías Síntomas	0.94	0.36
2+ Categorías Signos y 3+ Categorías Síntomas	0.85	0.69
2+ Categorías Signos y 4+ Categorías Síntomas	0.70	0.94
3+ Categorías Signos y 2+ Categorías Síntomas	0.76	0.81
3+ Categorías Signos y 3+ Categorías Síntomas	0.70	0.83
3+ Categorías Signos y 4+ Categorías Síntomas	0.86	0.75

La termografía, se basa en la alteración unilateral vasomotora que produce diferencias de temperatura, elevadas o disminuidas, en más de un grado y medio en fases iniciales del síndrome. Este examen ha magnificado tecnológicamente con la teletermografía infrarroja tiene sensibilidad del 93% y especificidad del 89% cuando es positivo pero el hallazgo negativo no descarta la patología.

Los exámenes radiológicos iniciales para evaluar esta situación se solicitan al menos dos semanas después del inicio del síndrome y no con el momento del diagnóstico ya que en ocasiones este se realiza en forma tardía lo que dilata el inicio del tratamiento con el subsecuente poco éxito. Las radiografías simples bilaterales de la zona afectada mostraran parches de desmineralización con osteoporosis sudcondral o subperióstica como resultado del desuso con alteraciones locales del flujo y modulación ósea - sanguínea. Sin embargo hasta en 30% de los pacientes estas radiografías son normales (18,21,22).

La gammagrafía ósea de tres fases puede detectar cambios óseos más tempranos que las radiografías simples con sensibilidad y especificidad de un 80% con incremento del bifosfonato marcado con tecnecio 99 en la zona periarticular durante las 3 fases como clara indicación de aumento del metabolismo óseo además de hiperperfusión arterial en los miembros alterados (21,22).

La RN con gadolinio que muestre en el miembro afectado edema de huesos, edema de piel, captación

del contraste por la piel, edema de la articulación afectada y con captación del contraste y manchas en medula ósea de los huesos comprometidos demuestran un SDRC con una sensibilidad del 43% y especificidad del 80% después de 8 semanas y con un aumento de la posibilidad predictiva positiva después de 16 semanas del 60% con un 80% de predicción negativa (18,21,22).

La combinación de los estudios neurofisiológicos como la termografía infrarroja y los exámenes radiológicos fue comparada recientemente por el grupo de Schurmann y se determinó una especificidad, sensibilidad con valores predictivos positivos y negativos acorde con la temporalidad de diagnóstico de la patología concluyendo que la gammagrafía ósea de 3 fases tiene una alta certeza diagnóstica pero reafirmando que la impresión clínica deberá prevalecer sobre éstos para iniciar manejo (Tabla 3) (22).

INTERVENCIONES SOBRE EL SIMPÁTICO

El bloqueo diagnóstico del simpático que inerva la zona afectada (con anestésicos locales) puede producir una reducción del dolor del 50% en la escala visual o recuperación de la funcionalidad y control vasomotor en el SDRC, confirma una situación simpática dependiente presente hasta en 30% de las etapas tempranas del síndrome; sin ser patognomónico de él ya que otras patologías dolorosas, neuropáticas o no, también pueden comprometerlo y se

TABLA 3. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD CON VALORES PREDICTIVOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS EN SDRC. MODIFICADO: SCHÜRMANN M, ZASPEL J, LÖHR P, ET AL. IMAGING IN EARLY POSTTRAUMATIC COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME. A COMPARISON OF DIAGNOSTIC METHODS. CLIN J PAIN 2007;23: 449-457.

%	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV
Termografía 2 Semanas	45	50	17	79
Termografía 8 Semanas	50	67	26	85
RM Contrastada	43	78	31	85
GOTF (Gammagrafía Osea)	19	96	53	83
Bil Radiografía	36	94	58	86
Termografía 16 Semanas	29	89	38	84
RM Contrastada	13	96	60	83
GOTF (Gammagrafía Osea)	14	100	100	83

debe intervenir ante el severo dolor que comprometa la terapia física de recuperación por una dificultad para realizar movilizaciones (Tabla 4) (17, 23).

Antiguamente se consideraba este aspecto como *sine qua non* para el diagnóstico del SDRC evidencia reciente muestra la escasez de estudios sólidos que validen esta terapia como el estándar de referencia para enfrentar esta patología pero sí como adyuvante en una terapia multimodal en paciente con severa alodinia mecánica, dolor quemante, cambios de temperatura y de color en el miembro comprometido (24-26).

Ante una respuesta positiva debe repetirse el boqueo hasta cuando su alivio disminuya en eficacia analgésica y temporal y no permita una recuperación funcional del paciente (25,26).

TRATAMIENTO

Este debe basarse en un diagnóstico temprano con un manejo multidisciplinario con el

objetivo primario de restaurar la función total de la parte afectada con una individualización de la terapia y titulación de los fármacos más eficaces (21,27,28).

La mayor parte de los autores remarcan la terapia física como la base fundamental del tratamiento con consenso de opiniones de expertos solo pocos estudios de alta calidad refuerzan esta aseveración al no definir cuales terapias físicas son las más benéficas en el tratamiento, solo existe una evidencia sólida recientemente que muestra como la terapia gradual en espejo reduce el dolor de pacientes con SDRC tipo I, con un nivel de evidencia 2 A (al menos 2 estudios con asignación al azar de calidad moderada) (27,29,30).

Farmacoterapia

No existe evidencia de la utilización efectiva de AINES o acetaminofen en esta patología y en algunas

TABLA 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROME DOLOROSO REGIONAL COMPLEJO. MODIFICADO DE van Eijs et al, Pain Practice 2011;11:70.

Síndrome dolor neuropático	Inflamación
* Polineuropatía periférica	* Erisipelas
* Atrapamiento nervioso	* Inflamación no especificada
* Radiculopatía	* Bursitis
* Neuralgia posherpética	* Artritis seronegativa
* Dolor por desaferentación post-ACV	* Enfermedades reumatólogicas
* Plejopatía	
* Enfermedad motoneurona	
Enfermedades vasculares	Dolor miofacial
* Trombosis	* Sobreuso
* Acrociánosis	* Desuso
* Ateroesclerosis	* Codo del tenista
* Enfermedad Raynaud	* Trauma repetitivo de estiramiento
* Eritromelalgia	* Fibromialgia
	Problemas psiquiátricos
	* Desórdenes dolorosos somatoformes
	* Síndrome de Münchhausen

revisiones ni las presentan como opción terapéutica (Nivel de evidencia 3C) (27,29) y aquellas sustancias que han demostrado eficacia en manejo de dolor neuropático se han tomado como primera opción en el inicio del manejo del síndrome tal es el caso de los antidepresivos tricíclicos que por su buena respuesta en esta condición surgen como recomendados por consenso de autores, sin que existan estudios de su uso y resultados en el SDRC (27-29,31) Nivel de evidencia 4.

Con respecto a los anticonvulsivantes solo el gabapentin en dosis de 600 – 1800 mg/día mostró en dos estudios resultados favorables con la disminución del dolor pero sin variación en otras anomalías sensoriales y después de 8 semanas de tratamiento, sin conocer si este resultado perdura en el tiempo. Nivel de evidencia 2B (al menos dos estudios aleatorizados de mediana calidad) (28,29,31).

Estos resultados no se han podido replicar con otros anticonvulsivantes tales como pregabalina, carbamazepinam y fenitonina. Nivel de evidencia 4 (28,29,31).

Entre los anti-inflamatorios tales como corticoídes y removedores de radicales libres, existen terapias sólidas, simples y combinadas; con corticoides como prednisona y prednisolona, en estudios randomizados doble ciego o abiertos que permiten asegurar su efecto positivo en SDRC Tipo I pero sin aún poder determinar ni las dosis adecuadas ni la duración de su uso ya que a largo plazo los efectos secundarios de estos medicamentos cuestionan el riesgo beneficio. Nivel 3C (varios trabajos no comparativos pero todos positivos en respuesta) (28,29,31,32).

Los removedores de radicales libres como los dimetil sulfóxidos (DMSO) y la N-acetil cisteína (NAC) muestran buenos resultados; la primera se usa tópica al menos 5 veces al día y la segunda por vía oral 1800 mg/día divididos en 3 dosis con mejor resultado la primera en SDRC en fase caliente y la segunda en fase fría. Niveles de evidencia 2AB DMSO, 3A y 3C el NAC (28,29,31-33).

Otro removedor de radicales libres como la vitamina C en dosis de 500 mg/día por 50 días en aquellos pacientes con fractura de muñeca aparece como terapia preventiva con una disminución de aparición del SDRC en 7% en pacientes tratados en contra del 22% en el grupo placebo con dos estudios

randomizados que muestra un nivel de evidencia 2A-B (28,29,31,32).

La combinación de dexametasona y manitol como removedor de radicales intravenoso diaria y al menos 7 días en una serie de casos de 75 pacientes abre una puerta de tratamiento futuro en aquellos pacientes con predominio inflamatorio con mejoría tanto en analgesia como en la recuperación de los rangos de movimientos de los miembros afectados. Nivel de evidencia 3C con calificación de 2/7 en calidad de trabajo (34).

Los bifosfonatos que inhiben la resorción ósea tienen cabida en la terapia con demostrada eficacia para el parmidronato, alendronato y clodronato con mejoría tanto en los rangos de movimiento como síntomas dolorosos, con efecto benéfico en el proceso inflamatorio del SDRC y buen conocimiento de las dosis, frecuencia y duración del tratamiento. Nivel de evidencia 1A y 2A (28,29,31).

Al estar involucrada la sensibilización central en este síndrome los antagonista de NMDA (N.metil D-aspartato) surgen como opciones la ketamina, la memantina y la metadona. Un estudio retrospectivo con 33 pacientes tratados con infusions subanestésicas de ketamina mostró analgesia de larga duración con alivio importante sostenido con los efectos secundarios que esta terapia conlleva y la necesidad de utilización del UCI, en algunos casos, pero su nivel de evidencia es 3C.

La memantina se ha utilizado en 6 reportes como en la práctica pero la falta de nueva evidencia recomiendan descartarla por el momento; aunque otro reporte de su uso en combinación con morfina en 20 pacientes muestra reversión de los cambios corticales inducidos por el SDRC evaluado con resonancia magnética funcional cerebral post tratamiento de 49 días produjo además alivio clínico del dolor y mayor funcionalidad de los miembros afectados (36). No es posible evaluar el nivel de evidencia de los antagonistas de NMDA ante la falta de estudios bien dirigidos (28,29,31).

En igual situación de falta de evidencia se encuentran los opioides con un nivel de evidencia 3B y 3C con mejores reportes de su uso en combinación como se comentó con la memantina o con la gabapentina en el manejo de dolor neuropático, en neuralgia post-herpética con efecto sinérgico en esta situación (28,29,31,36).

INTERVENCIONISTA

Estos procedimientos varían de acuerdo al objetivo de la terapia ya que pueden ser moduladores o ablativos del sistema simpático, bloqueos IV de BIER sobre el miembro afectado y para reorganizar fisiológicamente la función del SN central o periférico. No existe algo tan inconstante en los estudios aleatorizados como el efecto analgésico temporal de los bloqueos percutáneos del sistema simpático (24,29) pero sin embargo otros proponen su uso en el contexto que estos procesos intervencionistas serán utilizados en pasos medidos para asegurar una adecuada recuperación física entorpecida ante un dolor inadecuadamente controlado (25) y encasillados en una secuencia progresiva de avance en un manejo multiconjugado de terapia física con movilización activa y de espejo apoyada con terapia farmacológica guiadas por la sintomatología predominante (37).

Los bloqueos simpáticos percutáneos con anestésicos locales, preferiblemente guiados con ayudas radiológicas, fluoroscópica, tomografía o ultrasonografía, que aseguren su exacta localización y blanco alcanzado, muestran una recomendación positiva con un nivel de evidencia 2B (uno o más estudios controlados randomizados débiles que muestren efectividad) (Figuras 2 y 3) (37).

Estos procedimientos en primer lugar se usan para descartar el compromiso de este sistema ya que en fases tempranas del desarrollo se han observado mejores respuestas con duración variable del alivio sin tener certeza del número de intervenciones a realizar (28), además no se puede olvidar que el compromiso simpático no es patognomónico del síndrome ya que otras patologías lo pueden desarrollar: dolor visceral abdominal y pélvico, dolor isquémico secundario a patología vascular, neuralgia post-herpética, patología isquémica coronaria y eritromelalgia (17). La indicación clara con esperanza de buen resultado son aquellos pacientes cuyo predominio sintomático es alodinia mecánico-térmica y una vez que ésta se ha controlado no se recomienda realizar mas bloqueos (25,26).

Los bloqueos epidurales continuos que involucran los sistemas motor y simpático con anestésicos locales y opioides, carecen de estudios sólidos randomizados y las serie de casos no permiten una recomendación sólida; quedan como opción ante las características especiales de cada caso (Tabla 5) (Nivel 2C) (37).

En la antigüedad se prepuso la administración IV de drogas tipo guanetidina, lidocaína, corticoides como opción terapéutica que desafortunadamente no ha resistido los análisis epidemiológicos actuales, con nivel de evidencia 2, grado de recomendación A incluso1 A; como resultado de evaluación de estudios sistemáticos se descarta su uso (25,29,37).

Sin embargo ante la nueva evidencia surgida del predominio de factores inflamatorios tipo interleuquinas y factores de necrosis tumoral en el miembro afectado (7,10-13) puede reposicionarse este método



FIGURA 2.
VISTA OBLICUA DE BLOQUEO GANGLIO ESTRELLADO



FIGURA 3.
PROYECCIÓN LATERAL. BLOQUEO SIMPÁTICO LUMBAR.

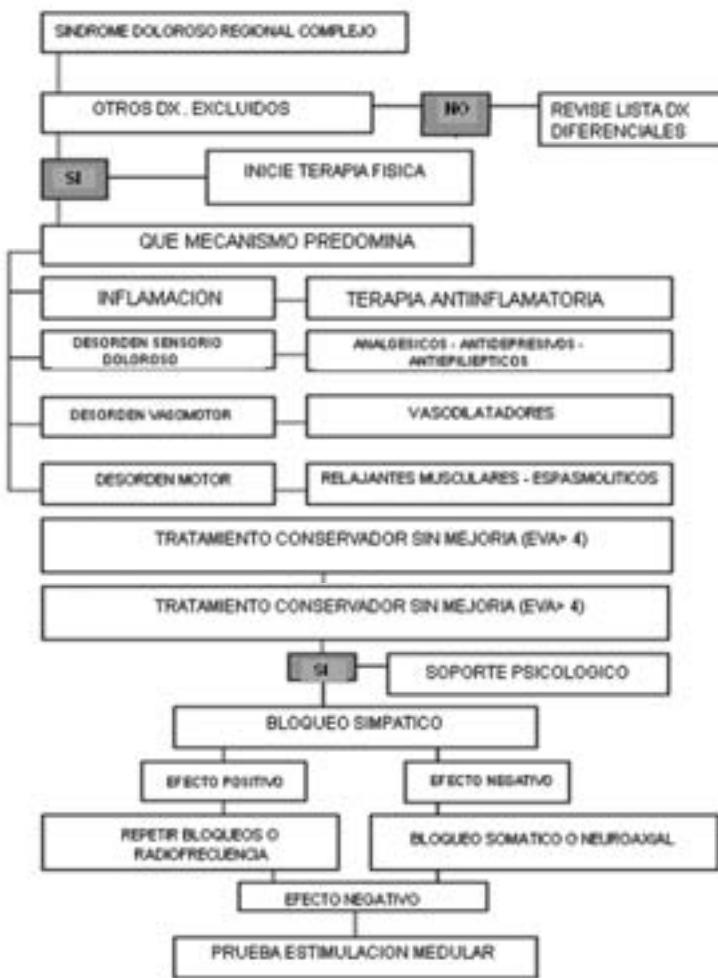
TABLA 5. EVIDENCIA DE MANEJO INTERVENCIONISTA DE SDRC. MODIFICADO DE: van EIJS ET AL. Pain Practice 2011; 11:70.

Técnica	Calificación
Bloqueo regional lv con guanetidina	2a-
Bloqueo ganglio estrellado	2b+
Bloqueo simpático lumbar	2b+
Bloqueo plejo braquial	2c+
Analgesia infusión peridural	2c+
Estimulación medular espinal	2B+
Estimulación nervio periférico	2C+

con las drogas que eficazmente puedan remover estos elementos y ya han aparecido casos exitosamente tratados con un antifactor tumoral TNF (38,39).

La neuromodulación central y periférica muestra mejor prospección que la central ya sea percutánea o quirúrgica con evidencia 2 B+ y alta recomendación cuando las terapias convencionales e intervencionistas sobre el simpático (25,28,29,37) no permiten avance en la recuperación del paciente con una buena relación costo-beneficio a cinco años (40) pero con pérdida de su eficacia con el correr del tiempo, por razones desconocidas, incluso a tres años el efecto puede perderse (41). La presencia de alodinia por cepillado en el miembro afectado se ha consolidado como un signo de mal pronóstico para esta terapia después de 1 año de patología (42).

TABLA 6. DIAGRAMA DE FLUJO MANEJO SDRC. MODIFICADO DE: van EIJS ET AL. Pain Practice 2011; 11:70.



La neuromodulación periférica no permite una recomendación mayor de 2C+ sin evidencia conclusiva de efectos que sobrepasan los costos del tratamiento (25,37).

Los procesos ablativos definitivos del simpático sean quirúrgicos, abiertos, percutáneos por video, radiofrecuencia o farmacológico reportan inicialmente buen control del dolor en etapas tempranas del síndrome (3 meses) con alivio mayor a un año pero con recurrencia del 50% además de que 7-20% de estos últimos desarrollan una neuralgia post-símpactetomía que contrarresta los buenos resultados ofrecidos. Nivel 3C (25,28,29).

CONCLUSIÓN

La recomendación terapéutica es aquella que conjuga una fisiopatología actual con la evidencia de mejores tratamientos como la ofrecida por el grupo de Van Eijs, secuencial y progresiva para lograr un mejor control sintomático de los pacientes (Tabla 5) (37).

Se puede afirmar que la terapia del SDRC debe ser multidisciplinaria, más por el contexto de su patología multifactorial que por su evidencia de eficacia (29) con un proceso de terapia física ocupacional agresivo y progresivo con intervenciones farmacológicas con neuromoduladores, removedores de radicales libres, opioides combinados, bifosfonatos con manejo del sistema simpático dependiendo de su respuesta analgésica y facilitadora de rehabilitación dejando los mecanismos terapéuticos espinales centrales como última opción de tratamiento.

REFERENCIAS

1. HARDEN RN, BRUEHL SP. Diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome. Signs, Symptoms, and New Empirically Derived Diagnostic Criteria; *Clin J Pain* 2006; 22:415-419.
2. JANIG W, BARON R. Is CRPS I a neuropathic pain syndrome? *Pain* 2006;120: 227-229.
3. OAKLANDER AL, RISSMILLER J G, GELMAN L B, ZHENG L, CHANG Y, GOTTE R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2006;120: 235-243.
4. ALBRECHT PJ, HINES S, EISENBERG E, ET AL. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2006;120: 244-266.
5. VAN DER LAAN L, TER LAAK HJ, GABREËLS-FESTEN A, GABREEËLS F, GORIS RJA. Complex regional pain syndrome type I (RSD). Pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. *Neurology* 1998;51: 20-25.
6. NALESCHINSKI D, BARON R. Complex Regional Pain Syndrome Type I: Neuropathic or Not?. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14:196-202.
7. BIRKLEIN F, SCHMELZ M, SCHIFTER S, WEBER M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2011;57:2179-2184.
8. DE MOSS M, STURKENBOOM M, HUYGEN F. Current Understandings on Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Practice* 2009;9: 86-99.
9. SCHWARTZMAN RJ, ALEXANDER GM, GROTHUSEN J, ET AL. Pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2006;6: 669-681.
10. ÜÇEYLER N, EBERLE T, ROLKE R, BIRKLEIN F, SOMMER C. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain* 2007;132: 195 – 205.
11. KRÄMER HH, EBERLE T, ÜÇEYLER N, WAGNER I, ET AL. TNF-alpha in CRPS and “normal” trauma-Significant differences between tissue and serum. *Pain* (2010).doi:10.106/j.pain.2010.09.024.
12. BERNATECK M, KARST M, GRATZ K, ET AL. The First Scintigraphic Detection of Tumor Necrosis Factor-Alpha in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Anesth Analg* 2010; 110: 211-215.
13. HARDEN RN. Cytokine imbalance/activity as a unifying hypothesis for the pathogenesis and pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome?. *Pain* 152 2011;152: 247-248.
14. LEWIS JS, KERSTEN P, MCPHERSON K, ET AL. Wherever is my arm? Impaired upper limb position accuracy in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 149: 463-469.
15. SCHINKEL C, GAERTNER A, ZASPEL J, ZEDLER S, FAIST E, SCHUERMANN M. Inflammatory Mediators are altered in the acute phase of posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain* 2006;235-239.
16. MAIHÓFNER C, HANDWERKER HO, NEUNDÖRFER B, BIRKLEN F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1707-1715.
17. SERPELL M. Role of the sympathetic nervous system in pain. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2005;6 52-55.
18. PARRILLO SJ. Complex Regional Pain Syndrome;

- eMedicine. Medscape.com. Emergency Medicine, *Neurology* 2010.
19. BRUEHL S, HARDEN RN, GALER BS, SALTZ S, BACKONJA M, STANTON-HICKS M. Complex Regional Pain Syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 2002;95: 119-124.
 20. HARDEN RN, BRUEHL S, STANTON-HICKS M, WILSON PT. Proposed New diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Medicine* 2007;8 326-331.
 21. R ALBAZAZ, WONG YT, HOMER- VANNI-ASINKAM S. Complex Regional Pain Syndrome: A Review. *Ann of Vasc Surg* 2008; 22: 297-306.
 22. SCHÜRMAN M, ZASPEL J, LÖHR P, ET AL. Imaging in Early Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome. A comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain* 2007;23: 449-457.
 23. SCHOTT GD Complex Regional Pain Syndrome. *Pract Neurol* 2007; 7: 145-157.
 24. CEPEDA MS, CARR DB, LAU J. Local anesthetic sympathetic blockade for Complex Regional Pain Syndrome (review). (2005) The Cochrane Data base of Systematic Review 2005, Issue 4 Art. No.:CD004598.pub.2DOI:10.1002/14651858.
 25. NELSON DV. and Stacey BR Interventional Therapies in the Management of Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22: 438- 442.
 26. HARTRICK CT, KOVAN JP, NAISMITH P. Outcome Prediction Following Sympathetic Block for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Practice* 2004;4: 222-228.
 27. WASNER G, SCHATTSCHEIDER J, BINDER A, BARON R. Complex Regional Pain Syndrome – diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord* 2003; 41: 61-75.
 28. HSU ES. Practical Management of Complex Regional Pain Syndrome; American Journal of Therapeutics 2009;16: 147-154.
 29. PEREZ RS, ZOLLINGER PE, DIJKSTRA PU, ET AL. Evidence based guidelines for Complex Regional Pain Syndrome Type I; *BMC Neurology* 2010;10: 1-14
 30. DALY AE, BIALOCERKOWSKI AE. Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review. *European Journal of Pain* 2009; 13:339-353.
 31. MACKEY S, FEINBERG S. Pharmacologic Ther- apies for Complex Regional Pain Syndrome. *Current Pain and Headache Reports* 2007; 11: 38-43.
 32. FISCHER SGL, ZUURMOND WWA, BIRKLEIN F, LOER SA, PEREZ R. Anti-inflammatory treatment of Complex Regional Pain Syndrome; *Pain* 2010; 149: 251-256.
 33. PEREZ RSGM, ZUURMOND WWA, BEZEMER PD, ET AL. The treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study; *Pain* 2003; 102: 297-307.
 34. ZYLUK A AND PUCHALSKI P. Treatment of Early Complex Regional Pain Syndrome Type 1 by A combination of Mannitol and Dexamethasone; *J Hand Surg Eur* 2008; 33: 130-136.
 35. SINIS N, BIRBAUMER N, GUSTIN S, ET AL. Memantine Treatment of Complex Regional Pain Syndrome A Preliminary report of six cases. *Clin J Pain* 2007; 23; 237-243.
 36. GUSTIN SM, SCHWARZ A, BIRBAUMER N, ET AL. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation; *Pain* 2010; 151: 69-76.
 37. KRANK VAN EIJS, STANTON-HICKS M, VAN ZUNDERT J, ET AL. 16. Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Practice* 2011; 11:70-87.
 38. BERNATECK M, ROLKE R, BIRKLEIN F, TREDE RD, FINK M, KARST M. Successful Intra-venous regional block with low-dose Tumor necrosis Factor α Antibody Infliximab for treatment of Complex Regional Pain Syndrome 1; *Anesth Analg* 2007; 105:1148-51.
 39. HUYGEN FJ, NIEHOF S, ZIJLSTRA F, ET AL. Successful Treatment of CRPS 1 with Anti- TNF; *Anesth Analg Letters* 2004;27:101-103.
 40. TAYLOR RS, VAN BUYTEN JP, BUCHSER E. Spinal cord stimulation for Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *European Journal of Pain* 2006;10: 91-101.
 41. MARIUS K, DE VET HC, BARENDE G, VAN DEN WILDERBERG FA, VAN KLEEF M. Spinal Cord Stimulation for Chronic Reflex Sympathetic Dystrophy-Five year follow up. *New Engl J Med* 2006; 22: 2394.
 42. VAN EIJS F, SMITS H, GEURTS JW, ET AL. Brush-evoked allodynia predicts outcome of spinal cord stimulation in Complex Regional Pain Syndrome type 1; *European Journal of Pain* 2010;14: 164-169.