



### Introducción

El síndrome de dolor regional complejo tipo I (CRPS-I, por su sigla en inglés) es, de acuerdo con la definición del *International Association for the Study of Pain (IASP)*, **un síndrome que usualmente se desarrolla después de una noxa que lo inicia, no está limitado a la distribución de un nervio periférico único y es aparentemente desproporcionado al evento desencadenante. Se asocia en algún punto con edema evidente, cambios en la circulación sanguínea cutánea, actividad sudomotora anormal en la región del dolor, o alodinia, o hiperalgesia.**

El término **CRPS-I** describe las características clínicas del síndrome que tradicionalmente se llamaba **distrofia simpática refleja**, mientras que el **CRPS tipo II** corresponde a un síndrome similar que ocurre después de una lesión directa de un nervio, referida tradicionalmente como **causalgia**.

### Epidemiología

La prevalencia de CRPS-I es mayor en las mujeres, con una relación mujer/varón entre 2:1 o más probablemente 4:1, según distintas series. Sin embargo, esto no se debe a que las mujeres tengan una mayor predisposición para este síndrome después de una fractura, sino que tienen una mayor incidencia de fracturas en general que los hombres, sobre todo las de miembro superior.

La edad de aparición es variable, pudiendo presentarse incluso en niños. En adultos la prevalencia puede variar desde 18 a 89 años, siendo más frecuente entre los 37 y los 60 años. La media de edad es de aproximadamente 47.2 años  $\pm$  13.8 años (de Boer et al) o 49.8 años (Beerthuisen), según distintas series. En una casuística que incluía pacientes pediátricos y adultos de entre 10 y 69 años con CRPS-I de 1 año o más de evolución, la edad promedio fue de 37 años (Schwarzman).

### Factores Predisponentes

El CRPS-I suele ser precedido por una noxa previa, siendo los traumatismos el antecedente más frecuente (45% a 77%), seguido por la cirugía (11.5% a 24.8%) y los accidentes cerebrovasculares (ACV: 1%). Sin embargo entre el 7.8% y el 35% de los pacientes no pueden identificar un factor desencadenante.

No existe correlación clara entre la gravedad del traumatismo y la magnitud de los síntomas de CRPS-I. Los traumatismos desencadenantes incluyen fracturas, esguinces, luxaciones y contusiones de partes blandas, tanto con objetos romos como cortantes.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	27/04	14/05



Debe tenerse en cuenta que muchos de estos pacientes son sometidos a inmovilización o cirugía tras el traumatismo, lo que puede aumentar su predisposición para CRPS-I.

Existe una prevalencia ligeramente mayor de compromiso de miembros superiores (53%), con respecto a los inferiores, así como del miembro superior dominante con respecto al no dominante.

En un estudio prospectivo sobre 596 pacientes con fractura (Beerhuizen), un 7% evolucionó con CRPS-I. Un análisis de los factores demográficos y médicos de estos enfermos, comparados con aquéllos que no presentaron CRPS-I, reveló que los pacientes que evolucionaron con CRPS-I tenían más frecuentemente fracturas intraarticulares, fracturas con luxación, artritis reumatoidea o comorbilidades musculoesqueléticas. En comparación con aquéllos que no desarrollaron el síndrome, los pacientes con CRPS-I presentaban mayor dolor al inicio y todos tenían síntomas a los 12 meses del evento desencadenante.

Se ha reportado que las fracturas de tobillo tienen una mayor incidencia de CRPS-I que otro tipo de fracturas. En las fracturas de tibia, hasta un 30% de los enfermos pueden complicarse con CRPS-I. Un 8.3% de pacientes con fractura de radio desarrollan este síndrome y, más específicamente, un 14% de los pacientes evolucionan con CRPS-I en la fractura de Colles. Las fracturas conminutas también parecen presentar una mayor tendencia a complicarse con este trastorno.

El antecedente de haber presentado CRPS-I en el pasado no fue un factor predictivo significativo de este trastorno ante una nueva fractura que afecte a otra extremidad.

Se ha sugerido una susceptibilidad genética para desarrollar este síndrome, así como evidencia creciente de compromiso inmunológico. Los factores psicológicos no parecen influir en el desarrollo de CRPS-I, salvo el número de experiencias vitales (*life events*).

### **Fisiopatología**

La patogenia sigue siendo objeto de controversias. En los últimos años se ha obtenido información creciente de una patogénesis tanto inflamatoria como simpática. Básicamente existen 3 conceptos fisiopatológicos principales en el desarrollo de CRSP: inflamación neurogénica, disfunción autonómica y cambios neuroplásticos en el sistema nervioso central (SNC).



### Inflamación Neurogénica

Si bien desde las descripciones de Paul Sudeck se ha evidenciado que este síndrome cursa con signos inflamatorios clásicos (dolor, tumefacción, eritema, hipertermia e impotencia funcional), la falta de parámetros bioquímicos inflamatorios en estos pacientes sugieren inflamación neurogénica. El concepto de inflamación neurogénica incluye el hecho de que distintas clases de fibras C no sólo tienen una función aferente en la mediación del dolor, sino también una función eferente neurosecretoria. Son de particular importancia las fibras C insensibles a estímulos mecánicos y de calor (C-M1H1) que pertenecen a los quimiorreceptores. Estos nociceptores liberan neuropéptidos por medio de reflejos axónicos.

Si bien las C-M1H1 no son excitables por estímulos mecánicos o de calor en condiciones fisiológicas, sí pueden ser activados y sensibilizados por mediadores inflamatorios. También la sensibilización central (como la hiperalgesia mecánica secundaria) está mediada por estas unidades. En la inflamación neurogénica los potenciales de acción son conducidos en forma retrógrada a ramas terminales, vía colaterales axónicas, después de la activación de los nociceptores. Se liberan así neuropéptidos, principalmente sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). La sustancia P provoca extravasación de las proteínas plasmáticas (desarrollo de edema) y el CGRP induce vasodilatación (hipertermia y eritema). Diversos experimentos han demostrado aumento de la liberación de sustancia P en pacientes con CRPS-I comparados con controles, así como niveles aumentados de CGRP en estos enfermos. Los efectos de los neuropéptidos pueden explicar los síntomas tróficos y autonómicos en el CRPS-I, tales como tumefacción, eritema e hiperhidrosis. Se ha sugerido un papel del CGRP en el crecimiento del pelo y la sustancia P estaría involucrada con la regulación de la actividad osteoclástica.

En la etapa crónica del CRPS-I, la disminución de la temperatura del miembro afectado podría estar relacionada con una señalización neuropeptídica aberrante. En las etapas tempranas del CRPS crónico, el neuropéptido vasoconstrictor endotelina-1 se ha hallado en cantidades aumentadas en el miembro afectado, comparado con el contralateral, mientras que los niveles de óxido nítrico (vasodilatador) están disminuidos.

Estudios recientes sugieren que la liberación de citoquinas inflamatorias provocada por un traumatismo podría estar involucrada en la facilitación de la inflamación neurogénica. Las interleuquinas (IL) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) aumentan la síntesis y liberación de neuropéptidos de las fibras C. El receptor soluble del TNF alfa tipo 1 ha sido reconocido como un predictor de hiperalgesia. Se han reportado también en estos pacientes niveles sanguíneos aumentados de citoquinas proinflamatorias como IL-2, así como disminución de citoquinas antiinflamatorias como IL-4 y IL-10.



### Disfunción Autonómica

Las alteraciones autonómicas del CRSP indican un compromiso del sistema nervioso simpático. Varios estudios muestran que esas alteraciones dependen del estadio de la enfermedad. **Inicialmente**, el aumento de temperatura del miembro comprometido puede no ser el resultado únicamente de la inflamación neurogénica, sino también de inhibición funcional de las neuronas simpáticas vasoconstrictoras y la consecuente vasodilatación. Más tarde, la cronificación de la enfermedad produce vasoconstricción y piel fría.

Existiría también un acoplamiento entre el sistema nervioso nociceptivo aferente y el sistema nervioso simpático. En la piel de pacientes con CRPS se ha demostrado un aumento de receptores alfa adrenérgicos. La actividad simpática aumentada podría contribuir a la excitación de fibras nociceptivas y, de esta forma, directamente al desarrollo del dolor. Las alteraciones simpáticas **a largo plazo** en el CRPS llevan a una redistribución del flujo sanguíneo en las arteriolas, y la consecuente disminución de la nutrición capilar. En el CRPS crónico, la función endotelial se encuentra disminuida con reducción de la vasodilatación mediada por acetilcolina. Todos estos trastornos de la microcirculación llevan a la hipoxemia tisular y a la acidosis. Los protones resultantes son asimismo potentes agentes generadores de dolor, causando dolor e hiperalgesia en piel y músculos. Estas anomalías pueden provocar la formación de radicales libres que son capaces de causar cambios histopatológicos por estrés oxidativo.

### El CRPS como Enfermedad del SNC

Recientes estudios señalan el papel crucial del SNC en la fisiopatología del CRPS. Tanto los patrones complejos de la disfunción autonómica como los síntomas sensitivos y motores implican alteraciones del SNC. Casi todos los pacientes presentan paresia muscular en el miembro afectado, que no puede ser explicada por edema o contracturas. Típicamente el rango activo de movimiento está restringido aunque el movimiento pasivo a menudo es posible. Pueden ocurrir mioclonías o distonía y un 50% de los pacientes presentan un temblor fisiológico aumentado. Más aún, el patrón del déficit sensitivo (con distribución en guante o calcetín) no se limita al territorio de un solo nervio periférico, incluso se ha sido informada pérdida sensorial de todo un hemicuerpo.

Maihofner *et al* examinaron la extensión de la representación cortical de la mano en la corteza primaria somatosensitiva comparando el lado sano con el lado afectado por el CRPS, mediante imágenes funcionales. Sorprendentemente la región de la mano con CRPS en la corteza S1 contralateral estaba dramáticamente reducida. El grado de reorganización se correlacionaba positivamente con la extensión de la hiperalgesia mecánica y la intensidad del dolor en el CRPS. En un segundo estudio, los autores fueron

capaces de demostrar que los cambios corticales plásticos son reversibles bajo tratamiento eficiente. Esto ha sido corroborado por otros grupos.

**¿Existe una predisposición para el CRPS?** Si bien las fracturas de radio son muy frecuentes, sólo un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan CRPS. Existe evidencia de una predisposición familiar a presentar CRPS. Aunque la relación entre el sistema HLA y el CRPS no es clara todavía, existen indicios de posibles factores genéticos que podrían participar en el desarrollo del síndrome.

### **Cuadro Clínico**

El CRPS-I era previamente conocido como distrofia simpática refleja, pero este término fue abandonado en la conferencia de consenso de 1993 y reemplazado por el estrictamente descriptivo de CRPS. El síndrome incluye dolor, tumefacción, inestabilidad vasomotora, contractura y osteoporosis. Se inicia con un traumatismo y a menudo se asocia con tumefacción como resultado de la posición colgante de un miembro, un trauma extenso o un yeso o vendaje demasiado ajustados. Por el contrario, no se asocia con lesión de un nervio periférico (la cual se identifica como CRPS tipo II).

Los síntomas y signos de CRPS-I pueden comenzar hasta un mes después del traumatismo desencadenante y alcanzan su mayor intensidad a los 3 meses. Este trastorno suele iniciarse en un brazo o una pierna y se caracteriza por una combinación de síntomas autonómicos, sensitivos y vasomotores. Los síntomas más frecuentemente descritos son dolor, asimetría en la temperatura, disminución de la movilidad, cambios en el color de la piel, hiperestesia, hiperalgesia, alodinia, temblor, distonía, movimientos involuntarios, espasmos musculares, trastornos sudomotores (sudoración excesiva o asimétrica), edema y cambios en el crecimiento del pelo y las uñas. Los signos más frecuentes son hiperalgesia y/o alodinia en el momento del examen, alteraciones en el color de la piel o asimetría en el color con respecto al miembro no afectado, edema, trastornos sudomotores o asimetría en la sudoración, trastornos tróficos de la piel y faneras, y, disminución del rango de movilidad.

En la presentación clásica pueden identificarse 3 fases (Bonica, 1990):

- La fase aguda (0 a 3 meses) se caracteriza por dolor y anormalidades sensitivas, signos de disfunción motora y signos prominentes de edema y disfunción sudomotora.
- La fase distrófica (3-6 meses) se asocia con dolor y disfunción sensitiva más intensos, continúa evidenciándose disfunción vasomotora y se desarrollan alteraciones motoras y tróficas.
- La fase atrófica (6 meses ó más) se caracteriza por disminución del dolor y de las anormalidades sensitivas, trastornos vasomotores persistentes y aumento de los cambios motores y tróficos.



No obstante esta descripción clásica, en un estudio transversal que incluyó 692 pacientes, los hallazgos de De Boer *et al* sugirieron que el dolor y los trastornos sensitivos tienden a aumentar con el tiempo y los signos atróficos en general son escasos en diferentes períodos de la enfermedad.

En los pacientes con enfermedad más prolongada los síntomas más frecuentes fueron hiperalgesia y alodinia. Los signos de trastornos vasomotores (diferencia de color) y sudomotores (edema) fueron menos frecuentes en pacientes con enfermedad de duración superior a los 6 meses. La prevalencia de signos motores fue mayor en los pacientes con enfermedad de mayor tiempo de duración; en estos enfermos, los signos eran menos frecuentes a excepción de la hiperestesia y la distonía (De Boer *et al*).

En aproximadamente un 40% de los pacientes, la temperatura de la piel decrece durante el curso de la enfermedad. El 55% de los enfermos con CRPS presentan trastornos sudomotores en algún momento de su evolución; la hiperhidrosis más común que la hipohidrosis.

### **Diagnóstico**

El CRPS-I puede resultar en discapacidad permanente. Por lo tanto, es esencial realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad para lograr un tratamiento eficaz. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos que difieren en la perspectiva y el perfil clínico de los pacientes que los cumplirían (Veldman *et al*, criterios de la IASP).

Recientemente, los criterios modificados de Harden y Bruehl (criterios de Budapest) son los más recomendados, sobre todo cuando se usan con propósitos de investigación. Empleando estos criterios se puede hacer diagnóstico con tasas de sensibilidad (85%) y especificidad (69%) razonables.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos modificados para CRPS-I (Criterios de Budapest)**

CRPS-I describe un conjunto de condiciones dolorosas que están caracterizadas por dolor regional (espontáneo y/o evocado) que es desproporcionado, en el grado de intensidad o en el tiempo de presentación, a la evolución normal de un traumatismo u otra lesión previa.

El dolor es regional (no en el territorio de un nervio específico o un dermatoma) y usualmente tiene una predominancia distal de manifestaciones sensitivas, motoras, sudomotoras, vasomotoras y/o tróficas.

El síndrome presenta evolución variable a lo largo del tiempo.

Para hacer un **diagnóstico clínico**, es necesario que se cumplan los siguientes criterios.

- 1) Dolor continuo, desproporcionado con respecto al evento desencadenante.
- 2) Debe haberse reportado *al menos un síntoma de 3 de las siguientes 4 categorías*:
  - Sensitiva: reporte de hiperestesia o alodinia.
  - Vasomotora: reporte de asimetría en la temperatura o cambios en el color de la piel y/o asimetría en el color de la piel.
  - Sudomotora/Edema: reporte de edema, cambios en la sudoración, o asimetría en la sudoración.
  - Motora/trófica: reporte de disminución del rango de movilidad o disfunción motora (debilidad, temblor, distonía) o cambios tróficos (pelo, uñas, piel).
- 3) Debe presentar *al menos un signo en el momento de la evaluación en 2 o más de las siguientes categorías*:
  - Sensitiva: evidencia de hiperalgesia (al pinchazo) o alodinia (al contacto suave y/o sensación de temperatura y/o presión somática profunda y/o movimiento articular).
  - Vasomotora: evidencia de asimetría en la temperatura ( $> 1^{\circ}\text{C}$ ), cambios de color de la piel y/o asimetría.
  - Sudomotora/edema: evidencia de edema, trastornos de la sudoración y/o asimetría en la sudoración.
  - Motora/Trófica: evidencia de disminución del rango de movilidad o disfunción motora (debilidad, temblor, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel).
- 4) Que no exista otro diagnóstico que pueda explicar mejor los signos y síntomas.

**Con propósitos de investigación**, la decisión diagnóstica debería basarse en *por lo menos 1 síntoma en las 4 categorías de síntomas y al menos 1 signo (observado en el momento de la evaluación) en 2 o más categorías de signos*.

### Estudios Complementarios

Entre los estudios complementarios el que ha demostrado **mayor sensibilidad y valor predictivo negativo** ([VPN] o sea, la proporción de sujetos con estudio negativo que son correctamente diagnosticados) es el centellograma en 3 fases. Sin embargo un metanálisis no demostró diferencias significativas entre esta herramienta diagnóstica y la resonancia magnética nuclear o las radiografías simples en cuanto a **especificidad y valor predictivo positivo** ([VPP] Cappello *et al*).

- Centellograma en 3 fases: presenta una sensibilidad promedio del 78.7% ± 25%, una especificidad del 88% ± 12%, un VPN de 88% ± 18% y un VPP de 84.5% ± 15%. Las imágenes positivas para CRPS-I se caracterizan por captación aumentada en forma difusa y, particularmente, por captación periarticular que compromete múltiples articulaciones de la extremidad afectada.
- Resonancia magnética nuclear: tiene gran especificidad, pero sensibilidad variable. Las imágenes que llevan a la sospecha de CRPS-I son edema moteado de médula ósea en carpos, edema cutáneo, captación de la piel, derrame articular y captación intraarticular.
- Radiografía simple: presenta especificidad y sensibilidad variables, entre 57% al 94% y el 36 al 73%, respectivamente. Las imágenes radiológicas que sugieren CRPS-I son edema de partes blandas, osteopenia, resorción ósea cortical y erosión articular.

Tabla 2. Análisis estadístico (ANOVA) sobre la efectividad de cada técnica como herramienta diagnóstica del CRPS-I.

	Centellograma en 3 fases	Resonancia magnética	Radiología simple	Valor de <i>p</i>
<b>Especificidad</b>	88.21% ± 12.73%	91.00% ± 13.89%	75.50% ± 26.16%	0.04
<b>Sensibilidad</b>	78.76% ± 25.32%	35.33% ± 44.88%	54.50% ± 26.16%	0.42
<b>VPN</b>	88.00% ± 18.56%	51.76% ± 28.59%	57.50% ± 40.31%	0.01
<b>VPP</b>	84.53% ± 15.32%	64.33% ± 33.71%	74.00% ± 22.63%	0.18

Los **diagnósticos diferenciales** incluyen enfermedades reumáticas, enfermedades inflamatorias (artritis, infecciones como complicación de cirugía ósea, neuritis), enfermedades tromboembólicas, síndromes compartimentales y lesión de nervios periféricos.



### **Pronóstico**

El CRPS tiende a la cronicidad, aunque existen casos con buena respuesta al tratamiento e, incluso, otros con resolución espontánea. Se trata de un trastorno bastante impredecible, que puede resultar en una discapacidad permanente.

En el estudio de Schwarzman con individuos con enfermedad mayor a 12 meses, la prevalencia del *dolor* fue relativamente constante en pacientes con enfermedad de duración mayor a 1 año (90%), aunque su intensidad aumentó con el tiempo en la mayoría de los casos. La *irradiación y extensión del dolor hacia zonas contiguas* se manifestó entre 1 y 2 años de la enfermedad, mientras que algunos pacientes con más de 15 años de dolencia experimentaron extensión del dolor a los 4 miembros. El *edema* persistió en un 75% y continuó en un 90% de los casos de más de 15 años de duración.

La *sudoración* no fue tan frecuente (33%) pero tendió a aumentar con el tiempo. Fueron también habituales en este estudio la *falta de fuerza y dificultad para iniciar el movimiento* (90%), la *postura anormal del miembro comprometido (disonía: 57% al año y 80% a los 10 años)*, los *espasmos musculares*, y el *aumento de la incidencia de caídas*.

Se calcula que un 30% de los pacientes con CRPS-I no podrán volver a trabajar. En un estudio de Dumas *et al*, sólo un 68% volvieron a sus trabajos. Los factores que predicen una posible reinserción laboral son la menor edad, tener un trabajo sedentario, compromiso del miembro superior, mayor nivel educativo (que probablemente permita más fácilmente un cambio de trabajo acorde a las limitaciones del paciente, o un trabajo más sedentario) y tratamiento precoz (analgésico y de rehabilitación). El tiempo promedio para volver al trabajo fue de  $14.8 \pm 11.5$  meses, siendo significativamente más largo en los sujetos con compromiso de miembro inferior. Las comorbilidades, como la diabetes, por ejemplo, influyen negativamente en la reinserción laboral de los individuos afectados.

### **Tratamiento**

El CRPS-I es un trastorno que usualmente requiere tratamiento médico intensivo a largo plazo, a pesar del cual algunos pacientes no serán capaces de volver a sus funciones sociales y laborales previas. Como resultado, el CRPS-I constituye un factor que puede impactar negativamente en la calidad de vida de quien lo padece.

El tratamiento, tanto farmacológico como de rehabilitación, debe iniciarse lo más precozmente posible. Esto se dificulta cuando se demora el diagnóstico, basado en distintos conjuntos de criterios, de los cuales los de Budapest son los más recomendados.

La complejidad del problema, el hecho de que varias disciplinas estén involucradas en el tratamiento y las consecuencias sobre el funcionamiento psicosocial de los pacientes indican que es necesario contar con guías claras y uniformes. Hasta ahora sólo se han realizado unos pocos ensayos clínicos controlados sobre terapéutica en CRSP-I. Distintos tipos de tratamientos han sido propuestos, con resultados variables.

Con el propósito de evaluar la información disponible sobre el tratamiento del CRPS-I, la *Dutch Society of Rehabilitation Specialists* y la *Dutch Society of Anaesthesiologists*, revisaron en conjunto 94 estudios sobre el tema, publicados hasta 2006. Siguiendo la revisión de Maihofner y teniendo en cuenta la evaluación de la evidencia realizada por estas asociaciones, se divide el tratamiento del CRPS-I en:

### Tratamiento Farmacológico

- Tratamiento Orientado a los Mecanismos Fisiopatológicos:
  - Glucocorticoides: su efecto beneficioso ha sido demostrado en estudios clínicos, siendo más eficaces en los estadios iniciales de la enfermedad cuando hay hipertermia y tumefacción, reduciendo considerablemente el dolor y el edema. Pueden administrarse por vía oral en dosis decrecientes o por vía inyectable (metilprednisolona 100/día, bajando 25 mg cada 4 días). Sin embargo no se ha establecido aún la dosis y la duración óptimas del tratamiento esteroideo (nivel 3).
  - Antagonistas de los Radicales Libres: las cremas de dimetilsulfóxido al 50% reducen el dolor en los pacientes con CRPS-I, sobre todo cuando hay hipertermia en el miembro afectado. En cambio, 600 mg de N-acetilcisteína 3 veces por día son eficaces cuando existe frialdad (nivel 2).
  - Anticuerpos anti TNF-alfa: existen informes promisorios sobre el uso de anti-TNF en el CRPS-I, pero es necesario realizar estudios controlados.
- Tratamiento Sintomático del Dolor Neuropático:
  - Analgésicos: no hay evidencia de que el paracetamol sea útil en el tratamiento del dolor en el CRPS-I (nivel 4 de evidencia) y hay insuficiente evidencia sobre el grado de control del dolor obtenido con antiinflamatorios no esteroides, como el ketorolac (nivel 3). En la práctica son las drogas que más se usan, sobre todo antes de que los pacientes sean derivados al especialista; suelen aliviar el dolor sólo leve a moderadamente.
  - Anticonvulsivantes: el gabapentin, utilizado en dosis diarias entre 600 y 1800 mg puede reducir moderadamente el dolor neuropático y, en menor grado, la hiperestesia y alodinia, utilizándolo durante períodos de al menos 8 semanas. Se inicia con 300 mg y se aumenta 300 mg por día hasta llegar a la dosis deseada (nivel 2). Los efectos colaterales más frecuentes son mareos, somnolencia y fatiga.

- Bloqueantes cálcicos: en la fase aguda de la enfermedad los bloqueantes cálcicos (nifedipina, fenoxibenzamina) pueden mejorar el flujo sanguíneo, aunque provocan hipotensión y cefaleas (nivel 3).
- Opioides hay insuficiente evidencia sobre la eficacia de la administración de morfina por vía oral o de su infusión en el plexo axilar (nivel 3).
- Anestésicos locales: existe evidencia insuficiente sobre su eficacia (nivel 3).
- Anestésicos: la ketamina en infusión sub-anestésica (10-50 mg/hora) puede reducir el dolor en pacientes con CRPS-I (nivel 3).
- Otros tratamientos: si bien se ha empleado la amitriptilina en dosis entre 25-50 mg/día en estos pacientes, no hay evidencia de que los antidepresivos sean útiles en el CRPS-I (nivel 4), ni tampoco el uso de capsaicina (nivel 4). Si bien recomendado por algunos, el manitol no ha sido beneficioso en estudios controlados.
- Tratamiento Inhibidor de la Actividad Osteoclástica:
  - Calcitonina: hay evidencia conflictiva con respecto a su utilidad en el tratamiento del CRPS-I (nivel 1).
  - Bisfosfonatos: existen ensayos clínicos que demuestran la utilidad del alendronato en altas dosis para disminuir los signos de inflamación en el CRPS-I. Por ello se considera que los bisfosfonatos pueden ser útiles, aunque se sabe poco con respecto a la dosis, frecuencia y duración del tratamiento (nivel 1). En nuestro país se emplea a menudo el pamidronato en infusión intravenosa (30 a 60 mg) durante 3 días consecutivos. Los efectos se observan aproximadamente a los 20 días. Debe asegurarse un buen aporte de calcio y vitamina D.
- Tratamiento de la Distonía: existe evidencia insuficiente con respecto a la utilidad de los relajantes musculares y la toxina botulínica como tratamiento de la distonía en el CRPS-I (nivel 3). Se ha empleado asimismo baclofeno intratecal con cierto beneficio (nivel 3).
- Terapias Invasivas:
  - Bloqueo Simpático Intravenoso: no tiene mayor eficacia si se lo compara con placebo (nivel 1).
  - Otros Tratamientos Intravenosos: la ketanserina (10 a 20 mg por vía intravenosa) reduce el dolor en los pacientes con CRPS-I. En cambio la reserpina, droperidol y la atropina son ineficaces (nivel 1).
  - Bloqueo Simpático Percutáneo: No es de utilidad (nivel 2). Sólo en pacientes seleccionados puede ser efectivo. El dolor puede disminuir, pero también aumentar después de este tratamiento. La alodinia y la hipoestesia son factores predictivos negativos para el éxito del procedimiento.

- Simpatectomía Quirúrgica: todos los estudios informan clara reducción en el dolor después de la simpatectomía, aunque el grado de alivio disminuye con el tiempo. Los estudios a largo plazo señalan que la probabilidad de éxito aumenta si el procedimiento se realiza dentro de los 3 primeros meses del traumatismo inicial (nivel 3).
- Estimulación de la Médula Espinal: En pacientes con CRPS-I refractario cuidadosamente seleccionados, el procedimiento produce reducción del dolor a largo plazo y optimiza la calidad de vida, pero no mejora la función. (nivel 3).
- Amputación: Puede ser necesaria en casos extremos para mejorar la calidad de vida cuando existe riesgo de complicaciones graves (sepsis, discapacidad funcional grave). Sin embargo hay evidencia insuficiente sobre si contribuye o no contribuye al tratamiento del CRPS-I (nivel 3).

### Tratamiento no Farmacológico

Las estrategias no farmacológicas requieren un papel activo por parte de los pacientes. Su objetivo es mejorar y restaurar la función de la extremidad comprometida. La fisioterapia precoz es esencial para evitar la atrofia y las contracturas. Su eficacia ha sido demostrada en distintos estudios y puede disminuir no sólo la impotencia funcional, sino también el dolor, especialmente cuando se inicia en forma temprana.

El drenaje linfático puede favorecer la reducción del edema. También la terapia ocupacional juega un papel importante en mejorar la función y la coordinación del miembro afectado. La “terapia del espejo” ha demostrado su utilidad a ese respecto; esta terapia se basa en el tratamiento del dolor del miembro fantasma, lo que probablemente active neuronas de la corteza frontal.

- La fisioterapia temprana contribuye a la reducción precoz del dolor, edema, alteraciones de la temperatura cutánea y disminución del rango de movimiento, además de ayudar al paciente a enfrentar esta condición (nivel 2), pero también puede ser beneficiosa en estadios más tardíos de la enfermedad (nivel 3). La fisioterapia debe formar parte del tratamiento estándar del CRPS-I (nivel 1).
- La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) ha dado resultados positivos en pequeñas series de casos, siendo la evidencia de su utilidad insuficiente (nivel 4).
- Como se ha mencionado, la terapia ocupacional tiene un efecto positivo sobre las limitaciones funcionales, especialmente en el nivel de actividad en pacientes con compromiso de miembro superior en el CRPS-I (nivel 3).
- Debido a que no hay una personalidad típica que predisponga a desarrollar CRPS-I, la psicoterapia está indicada para ayudar al paciente a enfrentar la nueva situación en que se encuentra (física, familiar, laboral, etc.) como consecuencia de esta condición.



### **Prevención Primaria**

Tiene por objeto evitar la complicación con CRPS-I en pacientes que han sufrido una fractura. Se ha evidenciado que es probable que el uso de vitamina C en dosis de 500 mg/día por 50 días inmediatamente después de la lesión traumática reduzca la incidencia de CRPS-I en pacientes con fractura de muñeca (nivel 2). La calcitonina no tiene indicación como prevención primaria de CRPS-I utilizada en forma subcutánea durante 4 semanas a partir del momento del traumatismo o la cirugía (nivel 3).

### **Prevención Secundaria**

Se han descrito varios tipos de intervenciones o combinación de intervenciones (esperar hasta que los síntomas de CRPS-I hayan disminuido antes de operar, minimizar el uso de torniquete, administrar vasodilatadores para mejorar la circulación, bloqueo simpático y empleo de manitol), con el objeto de evitar las recaídas en el CRPS-I. No obstante, a pesar de estas medidas preventivas, la tasa de recidiva puede llegar hasta un 13%. A pesar de la falta de evidencia sólida que lo avale, es recomendable posponer en lo posible la cirugía hasta que los síntomas de CRPS-I hayan desaparecido o reducido a un mínimo.

Preferentemente deberían usarse técnicas anestésicas regionales, tales como el bloqueo del plexo braquial y la anestesia epidural (nivel 4). Se ha indicado que el bloqueo del ganglio estrellado y la anestesia regional intravenosa con clonidina ofrecerían protección contra las recaídas (nivel 3). También se sugiere que el uso de analgesia multimodal ofrece protección secundaria (nivel 3).

Asimismo el uso de calcitonina de salmón en dosis de 100 UI subcutáneas en el período preoperatorio y posquirúrgico durante 4 semanas puede prevenir una recaída de CRPS-I (nivel 3).

## **Conclusiones**

- Para el tratamiento del dolor en el CRPS-I se recomienda la escalera analgésica de la OMS, exceptuando los opioides potentes.
- Para el dolor neuropático pueden tenerse en cuenta el gabapentin y la amitriptilina.
- Para los síntomas inflamatorios, se recomiendan los corticoides y los antagonistas de los radicales libres dimetilsulfóxido, en crema, y acetilcisteína.
- Para mejorar el flujo sanguíneo, se pueden utilizar los vasodilatadores como la nifedipina o el bloqueo simpático percutáneo en el caso de que el efecto de aquéllos sea insuficiente.
- Para inhibir la resorción ósea son aconsejables los bisfosfonatos.
- Para disminuir las limitaciones funcionales se recomiendan la fisioterapia y la terapia ocupacional.
- Para prevenir la aparición de CRPS-I después de una fractura de muñeca se recomienda el uso de vitamina C.
- Para la prevención secundaria del CRPS-I se recomienda adecuada analgesia perioperatoria, limitación del tiempo operatorio y del uso de torniquete, así como el uso de técnicas anestésicas regionales.

## **Bibliografía**

1. Beerthuizen A, Stronks D et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-I): Prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain* 2012; 153: 1187-1192.
2. De Boer DH, Marinus J et al. Distribution of signs and symptoms of Complex Regional Pain Syndrome Type I in patients meeting the diagnostic criteria of the international association for the study of pain. *Eur J Pain* 2011; 15: 830e1-830e8.
3. Schwartzman R, Erwin K, Alexander G. The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009; 25(4): 273-280.
4. Beerthuizen A, Stronks D et al. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1). A prospective multicenter study. *Eur J Pain* 2011; 15: 971-975.
5. Harden RN, Bruehl S et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007; 8:326-31.
6. Cappello Z, Morton B et al. Meta-analysis of imaging techniques for the diagnosis of complex regional pain syndrome type I. *JHS*.2012; 37A: 288-296.
7. Perez R, Zollingen P et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *Neurology.* 2010; 10:20.
8. Lee SK, Yang DS et al. Four treatment strategies for complex regional pain syndrome type 1. *Healio.com/Orthopedics*.2012; 35(6): e834-e842.



9. Maihofner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol.* 2010;17:649-660.
10. Van Eijs F, Geurts J et al. Predictors of pain relieving response to sympathetic blockade in complex regional pain syndrome type 1. *Anesthesiology* 2012; 116(1): 113-121.
11. Dumas S, Pichon B et al. Work prognosis of complex regional pain syndrome type 1: Multicenter retrospective study on the determinants and time to return to work. *JOEM* 2011; 53(12): 1354-1356.
12. Huygen FJ, Niehof S et al Successful treatment of CRPS 1 with anti TNF J *Pain Symptom Manage* 2004; 27: 101-103.