



El síndrome de dolor regional complejo: los retos y oportunidades de una enfermedad en constante evolución

Complex regional pain syndrome: the challenges and opportunities of an evolving disease

Entre las patologías que producen dolor crónico, sin duda una de las menos conocidas y más complejas es el síndrome de dolor regional complejo (SDRC). Es muy difícil conocer su prevalencia real, dado que los diferentes profesionales sanitarios realizan su diagnóstico y abordaje de diferentes formas, pese a que los criterios de Budapest nos permiten llegar a establecer el mismo, una vez descartadas otras patologías.

Esto ha motivado la publicación de los estándares de diagnóstico y tratamiento por la EFIC, que establecen, entre otras, la necesidad de un abordaje multidisciplinar si la gravedad del caso lo recomienda, la derivación a unidades especializadas precoz (en los dos primeros meses), el tratamiento individualizado según los mecanismos fisiopatológicos, un abordaje que facilite la funcionalidad del miembro afecto más que la simple intensidad del dolor, y la formación de los pacientes [1].

Incluso ha llevado a la reclasificación en el CIE 11 para ser englobado como un trastorno de dolor primario postquirúrgico o postraumático, no neuropático, demostrando la complejidad de su fisiopatología y la dificultad de englobar a todos los pacientes dentro de un mismo concepto, al menos el SDRC tipo I [2]. Por otro lado, frente a la clasificación de tipo I y II existiría otro nuevo subtipo (no I no II) que serían pacientes que inicialmente cumplían los criterios diagnósticos, pero que en la evolución han remitido algunas de sus características, y también pacientes que nunca tuvieron todas las características pero que cumplen la mayoría y no tienen otro diagnóstico. Asimismo, la clasificación de SDRC caliente y frío desaparece, aunque se mantiene la necesidad de ver el fenotipo de cara al tratamiento y su evolución [3].

La existencia de los fenotipos descritos por Dimova y cols., el central, que equivaldría al frío (signos motores, alodinia y déficits sensoriales similares a los de guante/calzetín), el periférico, que sería el caliente (con edema, cambios de color y temperatura de la piel y cambios tróficos e hiperalgesia mecánica) y un grupo mixto que es el más frecuente [4,5].

Por ello, revisiones como la que se publica Bobaira y cols. [6] en este número son necesarias y pertinentes, ya que nos acercan no solo al diagnóstico y la fisiopatología sino que hacen especial hincapié en un abordaje individualizado, teniendo en cuenta la variedad clínica que refleja una fisiopatología compleja y diferente según los pacientes. Esta revisión también pone en evidencia los retos actuales del SDRC como son:

1. La necesidad de buscar biomarcadores que posiblemente sirvan para identificar, conjuntamente con el fenotipo, los mecanismos prominentes en cada caso de SDRC. Aunque en la actualidad no existe un biomarcador claro se están estudiando algunos, tanto a nivel local (TNF- alfa, IL-6, triptasa, cuantificación de mastocitos) como a nivel sistémico (sIL-2R, microRNA +) [7]. Estos marcadores también se ha preconizado que pueden ser indicadores de respuesta al tratamiento, por ejemplo, la determinación de microARNs no codificantes (en particular, miR-548d-5p y miR-34.ª) en sangre, que predicen una respuesta favorable a la ketamina intravenosa [8].
2. La posibilidad de encontrar biomarcadores que expliquen el funcionamiento de la neuroestimulación y que podrían ser también marcadores de respuesta a la misma. De hecho, existen estudios que demuestran un cambio en niveles de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento antes y después de la estimulación de cordones posteriores, que se atribuye a una acción inmunomoduladora que mejoraría la disfunción endotelial y la oxigenación del tejido. Del mismo modo, la estimulación del ganglio

dorsal también tendría propiedades inmunomoduladoras sobre moléculas proinflamatorias y cambios en la transcripción genética, demostrando varios genes regulados al alza y a la baja que están implicados en los circuitos inmunológicos-inflamatorios y que podrían mostrar una posible relación con la fisiopatología del SDRC [9].

3. El desarrollo de biomarcadores clínicos, como las alteraciones de la representación corporal y la percepción del cuerpo, los niveles elevados de alexitimia y estrés [8]. Estos pueden ayudar a orientar el abordaje, especialmente ante nuevas oportunidades de tratamiento, tanto psicológico como rehabilitador, descritos en la revisión [6].
4. La búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y tratamientos. Algunos de estos tratamientos más actuales están descritos en el trabajo de Bobaira, como la naltrexona a dosis bajas [10]. En nuestra experiencia, los resultados son óptimos con 4 mg/d, y habitualmente en pacientes sin opioides. La lidocaína i.v. es un tratamiento ampliamente utilizado en las UDOC, no mencionados en el artículo, pero con evidencias recientes que justifican también su empleo [11,12]. La capsaicina ha demostrado en estudios animales actuar sobre el ganglio dorsal en la hiperalgesia térmica y mecánica al existir un aumento de la expresión de TRPV1 en estos modelos de SDRC [13]. El micofenolato (un inmunosupresor) se ha mostrado eficaz para reducir la intensidad del dolor en pacientes con SDRC crónico [14]. Hay publicaciones sobre estudios en animales que demuestran que el propofol produce una disminución en los radicales libres [15] y que la metformina actúa sobre la alodinia mecánica y el edema [16] que orientan hacia sobre su posible aplicación en el futuro.
5. Posible papel de agentes inmunomoduladores en el manejo del SDRC. En las fases agudas del síndrome existe un aumento de citoquinas como la IL-1b, la IL-6 y el TNF α , y anticuerpos IgG e IgM autodirigidos, una población ampliada de subpoblaciones de linfocitos T, incluida la memoria CD41, CD81. Estos procesos parecen estar regulados por fibras nerviosas periféricas, que contienen neuropéptidos, y por el sistema nervioso simpático. Debido a todo esto, agentes biológicos contra las citoquinas (TNF α , IL-1b, IL-6, etc.) y agentes dirigidos a los componentes del sistema inmunitario adaptativo, como el rituximab (anti-CD20) o los inhibidores de la calcineurina, se plantearían nuevos enfoques terapéuticos para combatir la autoinflamación y la autoinmunidad. La indicación sería pacientes que no mejoran con terapias más conservadoras [17,18]. De hecho, en las series de casos de pacientes con plasmaféresis algunos autores inician rituximab posterior a la misma [19].

Pero no solo hay retos, artículos como el de Bobaira y cols., a pesar de no ser una revisión sistemática (lo cual en una enfermedad como el SDRC es complejo), y reuniones como "360° sobre dolor regional complejo" (www.sdrc.es), nos exponen claramente los aspectos más importantes y novedosos y nos dan la oportunidad de impulsar registros sistematizados de pacientes con SDRC en nuestro país, que pudiesen aportar evidencias basadas en el mundo real, al igual que la creación de un biobanco que permitiría estudiar los diferentes fenotipos y genotipos en esta patología compleja. ¿Nos animamos?

C. Pérez Hernández

Unidad de Dolor. Hospital Universitario La Princesa. Madrid, España

Correspondencia: Concepción Pérez Hernández
concha.phte@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Goebel A, Barker C, Birklein F, Brunner F, Casale R, Eccleston C, et al. Standards for the diagnosis and management of complex regional pain syndrome: Results of a European Pain Federation task force. *Eur J Pain*. 2019;23(4):641-51. DOI: 10.1002/ejp.1362.
2. Korwisi B, Barke A, Treede RD. Evidence- and consensus-based adaption of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria to the ICD-11 category of chronic primary pain: a successful cooperation of the IASP with the World Health Organization. *Pain*. 2021;162(9):2313-4. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002246.
3. Goebel A, Birklein F, Brunner F, Clark JD, Gierthmühlen J, Harden N, et al. The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria. *Pain*. 2021;162(9):2346-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002245.
4. Dimova V, Herrnberger MS, Escolano-Lozano F, Rittner HL, Vlckova E, Sommer C, et al. Clinical phenotypes and classification algorithm for complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2020;94(4):e357-e367. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008736.

5. Knudsen LF, Terkelsen AJ, Drummond PD, Birklein F. Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system. *Clin Auton Res.* 2019;29(4):457-67. DOI: 10.1007/s10286-019-00612-0.
6. Bobaira M, García-Vitoria C, Calvo A, Desé J, Tortosa G, Bayarri V, et al. Actualizaciones en el abordaje terapéutico en el síndrome de dolor regional complejo. *Rev Soc Esp Dolor.* 2022;29(1):XXXXXX.
7. Bharwani KD, Dik WA, Dirckx M, Huygen FJPM. Highlighting the Role of Biomarkers of Inflammation in the Diagnosis and Management of Complex Regional Pain Syndrome. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(5):615-26. DOI: 10.1007/s40291-019-00417-x.
8. Birklein F, Ajit SK, Goebel A, Perez RSGM, Sommer C. Complex regional pain syndrome - phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(5):272-84. DOI: 10.1038/nrneuro.2018.20.
9. Prasad Md A, Chakravarthy Md K. Review of complex regional pain syndrome and the role of the neuroimmune axis. *Mol Pain.* 2021;17:17448069211006617.
10. Soin A, Soin Y, Dann T, Buenaventura R, Ferguson K, Atluri S, et al. Low-Dose Naltrexone Use for Patients with Chronic Regional Pain Syndrome: A Systematic Literature Review. *Pain Physician.* 2021;24(4):E393-E406. DOI: 10.36076/ppj.2021.24.E393.
11. Xu J, Yang J, Lin P, Rosenquist E, Cheng J. Intravenous Therapies for Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 2016;122(3):843-56. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000999.
12. Kim YC, Castañeda AM, Lee CS, Jin HS, Park KS, Moon JY. Efficacy and Safety of Lidocaine Infusion Treatment for Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(4):415-24. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000741.
13. Hu Q, Wang Q, Wang C, Tai Y, Liu B, Shao X, et al. TRPV1 Channel Contributes to the Behavioral Hypersensitivity in a Rat Model of Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Front Pharmacol.* 2019;10:453. DOI: 10.3389/fphar.2019.00453.
14. Goebel A, Jacob A, Frank B, Sacco P, Alexander G, Philips C, Bassett P, Moots R. Mycophenolate for persistent complex regional pain syndrome, a parallel, open, randomised, proof of concept trial. *Scand J Pain.* 2018;18(1):29-37. DOI: 10.1515/sjpain-2017-0154.
15. Hsiao HT, Liu YY, Wang JC, Lin YC, Liu YC. The analgesic effect of propofol associated with the inhibition of hypoxia inducible factor and inflammasome in complex regional pain syndrome. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):74. DOI: 10.1186/s12929-019-0576-z.
16. Das V, Kroin JS, Moric M, McCarthy RJ, Buvanendran A. Early Treatment With Metformin in a Mice Model of Complex Regional Pain Syndrome Reduces Pain and Edema. *Anesth Analg.* 2020;130(2):525-34. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004057.
17. David Clark J, Tawfik VL, Tajerian M, Kingery WS. Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome. *Mol Pain.* 2018;14:1744806918799127. DOI: 10.1177/1744806918799127.
18. Lacagnina MJ, Heijnen CJ, Watkins LR, Grace PM. Autoimmune regulation of chronic pain. *Pain Rep.* 2021;6(1):e905. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000905.
19. Goebel A, Jones S, Oomman S, Callaghan T, Sprotte G. Treatment of long-standing complex regional pain syndrome with therapeutic plasma exchange: a preliminary case series of patients treated in 2008-2014. *Pain Med.* 2014;15(12):2163-4. DOI: 10.1111/pme.12601.