

Infliximab en el manejo del síndrome doloroso regional complejo

W. D. Vargas Useche

Clínica del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia

Vargas Useche WD. *Infliximab en el manejo del síndrome doloroso regional complejo*. *Rev Soc Esp Dolor* 2017;24(1):39-46.

ABSTRACT

The complex regional pain syndrome is a variety of pain conditions of regional location after a distal predominance's injury with symptom that exceed the clinical evolution in magnitude and duration, with motor worsening and progressive course. Inside the pathophysiology of complex regional pain syndrome are recognize some of the factors that can produce it, and consequently proposed treatments that are evaluated with the actual evidence. One of the theories proposed that can contribute to the complex regional pain syndrome appearance is the Factor of Tumour Necrosis α , FNT α , and therapeutic offer is the use of FNT α inhibitor monoclonal antibody, infliximab. The objective is look over the diagnostic appearance, pathophysiology and the actual evidence in the infliximab use at complex regional pain syndrome.

Key words: Complex regional pain syndrome, diagnostic, pathophysiology, infliximab.

RESUMEN

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) es una variedad de condiciones dolorosas de localización regional, posteriores

a una lesión, de predominio distal, con síntomas que exceden en magnitud y duración el curso clínico esperado, con deterioro motor y curso progresivo. Dentro de la fisiopatología del síndrome doloroso regional complejo, se reconocen múltiples factores que lo producen y, por tanto, tratamientos propuestos que se evalúan con la evidencia actual. Uno de los mecanismos que se propone que puede contribuir a la aparición del SDRC es el Factor de Necrosis Tumoral α , FNT α , y una propuesta terapéutica es el uso de anticuerpo monoclonal inhibidor de FNT α , infliximab. El objetivo es revisar aspectos de diagnóstico, fisiopatología y la evidencia actual en el uso de infliximab en SDRC.

Palabras clave: Síndrome doloroso regional complejo, diagnóstico, fisiopatología, infliximab.

INTRODUCCIÓN

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) es una variedad de condiciones dolorosas de localización regional, posteriores a una lesión, de predominio distal, con síntomas que exceden en magnitud y duración el curso clínico esperado, con deterioro motor y curso progresivo.

Dentro de la fisiopatología del síndrome doloroso regional complejo, se reconocen múltiples factores que lo producen y, por tanto, tratamientos propuestos que se eva-

lúan con la evidencia actual. Uno de los mecanismos que se propone que puede contribuir a la aparición del SDRC es el Factor de Necrosis Tumoral α , FNT α , y una propuesta terapéutica es el uso de anticuerpo monoclonal inhibidor de FNT α , infliximab. El objetivo de este trabajo es revisar aspectos de diagnóstico, fisiopatología y la evidencia actual en el uso de infliximab en SDRC.

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) ha tenido varias definiciones desde la inicial hecha por Claude Bernard en 1851, quien mencionaba un síndrome doloroso asociado a disfunción del sistema nervioso simpático hasta llegar a los consensos en Orlando en 1994 y, posteriormente, en Budapest en 2007 (1) para establecer los criterios revisados para el diagnóstico de síndrome doloroso regional complejo con una sensibilidad del 85 % y especificidad del 69 % (2).

Estos criterios indican que el síndrome regional complejo se caracteriza por un dolor regional continuo, evocado o espontáneo, que es aparentemente desproporcionada en tiempo o grado del curso usual de cualquier trauma o lesión. El dolor es regional, no de un territorio nervioso específico o dermatoma, y usualmente tiene una predominancia distal de hallazgos anormales sensoriales, motores, vasomotores, sudomotores y tróficos. Este síndrome tiene una progresión variable en el tiempo (1).

Los criterios clínicos diagnósticos (1) son los siguientes:

1. Dolor continuo que es desproporcionado a cualquier evento desencadenante.
2. Un síntoma en, al menos, tres de las siguientes cuatro categorías:
 - Sensorial: reporte de hiperalgesia y/o alodinia.
 - Vasomotor: reporte de asimetría en temperatura y/o cambios de color de piel.
 - Sudomotor/edema: reporte de edema y/o cambios de sudoración.
 - Motor/trófico: reporte de disminución de rangos de movilidad y/o disfunción motora y/o cambios tróficos.
3. Un signo en dos, o más, de las siguientes categorías:
 - Sensorial: evidencia de hiperalgesia y/o alodinia.
 - Vasomotor: evidencia de asimetría en temperatura y/o cambios de color de piel.
 - Sudomotor/edema: evidencia de edema o cambios de sudoración.
 - Motor/trófico: evidencia de disminución de rangos de movilidad y/o disfunción motora y/o cambios tróficos.
4. No hay otro diagnóstico que explique mejor los síntomas y signos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se encuentran diferencias en incidencia en diversos estudios. De Mos y cols. estiman la incidencia en 26,2

por 100.000 habitantes año (3), mientras que Sandroni la reporta en 5,6 por 100.000 habitantes año (4); se relaciona con trauma en el 65 % de los casos (5). Es más frecuente en mujeres; se puede desarrollar después de cualquier tipo de trauma, inclusive de manera espontánea, y los eventos desencadenantes más frecuentes son cirugía, fracturas, traumas por aplastamiento y esguinces; es más frecuente el tipo I, es decir, el que no tiene lesión nerviosa demostrada.

En Colombia, en el Valle del Cauca, se encontró una incidencia de 1,1 por 100.000 habitantes, predominante en miembros superiores, relación hombre mujer 1:1,1, edad promedio de 44 años, compromiso del lado derecho 56 % y bilateral 5 %; dentro de los síntomas, cambios en sudoración en el 96 %, temperatura en el 92 % y coloración en el 90 % (6,7).

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome doloroso regional complejo es un desorden doloroso neuropático crónico con importantes características autonómicas y que se desarrolla en una extremidad después de un trauma de tejidos (8). Además de las características clásicas del dolor neuropático, dolor quemante intenso, hiperalgesia y alodinia, presenta edema y cambios sugestivos de compromiso autonómico, alteración de sudoración, color de piel y temperatura en la región afectada, así como cambios tróficos en piel, pelo y uñas, y alteración en la función motora: se ha subdividido en tipo I y tipo II si no presenta o presenta de injuria nerviosa documentada, pero los signos y síntomas son similares y no hay evidencia de que exista diferencia en los mecanismos fisiopatológicos o en la respuesta al tratamiento (8). El paciente experimenta intenso dolor más gran incapacidad funcional y sufrimiento psicológico.

El SDRC no tiene un tratamiento médico definitivo y los ensayos clínicos han fallado en soportar la eficacia de los tratamientos usados comúnmente; otros tratamientos usados son estimulación de cordón medular y sistemas de administración de medicamentos intratecales, que aumentan notoriamente el costo del manejo de estos pacientes. Estas fallas terapéuticas se deben en parte a un conocimiento insuficiente de los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Múltiples mecanismos están involucrados en su génesis; no solamente es un dolor periférico mediado por el sistema simpático, sino que es una enfermedad del sistema nervioso central porque hay cambios en el sistema somatosensorial y en el sistema simpático bilateral, existiendo síntomas en una sola extremidad (8). Se han propuesto ocho mecanismos que pueden contribuir en la aparición del SDRC.

1. *Alteración de la inervación cutánea después del trauma:* se ha observado en modelos animales y en

pacientes con SDRC tipo I disminución de la densidad de fibras C y A delta en el 29 % en biopsias de piel de extremidades con dolor, así como inervación anormal alrededor de folículos pilosos y glándulas sudoríparas (9,10). Los estudios en animales indican que es posible que estos hallazgos sean causados por la lesión nerviosa, pero en humanos esa relación no es clara.

2. *Sensibilización central*: el ingreso de impulsos nociceptivos intensos o persistentes después de una lesión tisular o injuria nerviosa ocasiona un incremento de la excitabilidad de las neuronas nociceptivas de la médula espinal, lo que denominamos sensibilización central. Este fenómeno es mediado por la liberación de neuropéptidos, como sustancia P y bradiquinina, y el aminoácido excitatorio glutamato actuando en el receptor N metil D aspartato NMDA; el resultado es la aparición de alodinia e hiperalgesia (11). No se sabe si la sensibilización central ocurre antes, simultánea o posterior a la aparición de otros síntomas y signos de SDRC; existe la posibilidad de que a mayor dolor previo, haya mayor sensibilización central y aparición de SDRC.

Sensibilización periférica: después del trauma de tejidos se genera sensibilización periférica; las fibras aferentes primarias del área traumatizada liberan neuropéptidos pronociceptivos como sustancia P y bradiquinina, que incrementan la activación de nociceptores y disminuye el umbral de activación para estímulos térmicos y mecánicos que contribuyen en la aparición de hiperalgesia y alodinia (12); es probable que estos se presenten desde etapas tempranas del SDRC.

3. *Alteración de funcionamiento de sistema nervioso central*: se ha supuesto que la extremidad fría y cianótica es debida a vasoconstricción, que es el reflejo de actividad aumentada del sistema nervioso simpático y que el dolor era mantenido por el simpático. Estudios animales indican que después del trauma nervioso, receptores adrenérgicos se expresan en las fibras nociceptivas, un mecanismo por el cual el sistema nervioso simpático puede generar señales nociceptivas (13). La expresión de estos receptores contribuye al acoplamiento simpático-aferente que se ha demostrado en humanos, lo que incrementa el dolor espontáneo en un 22 %, y la hiperalgesia entre el 27 y el 42 %; este componente del dolor mediado por el simpático puede disminuir con el tiempo.

No necesariamente el exceso de actividad del sistema simpático es el responsable. En un estudio prospectivo en humanos se observó una reducción de la actividad simpática antes del inicio del SDRC, tanto en la extremidad afectada como la no afectada,

sugiriendo alteraciones sistémicas en la regulación simpática rápidamente después de la injuria (14); esta alteración supone un mayor riesgo de presentar SDRC. Esta reducción de actividad simpática se asocia a la fase inicial, donde el paciente presenta extremidad caliente y enrojecida; otros estudios señalan que en la fase crónica ocurre disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio y alteración de los niveles de endotelina, óxido nítrico y óxido nítrico sintetasa (10).

4. *Papel de las catecolaminas circulantes*: se ha observado disminución de los niveles de catecolaminas en el lado afectado, lo que implica una disminución de la acción del sistema simpático a nivel local; en el SDRC crónico se asocia a vasoconstricción; en la etapa aguda hay disminución de los receptores, pero luego se compensa y ocurre aumento de los receptores, lo que da como resultado una gran sensibilidad a las catecolaminas circulantes, vasoconstricción y sudoración en la fase crónica (15); la hipoxia local contribuye a los cambios tróficos observados.
5. *Plasticidad cerebral*: varios estudios de neuroimágenes sugieren una reorganización del mapa somatotópico, que consiste en una disminución de tamaño de la representación de la extremidad afectada en la corteza somatosensorial (16) y que retornan a lo normal después de un tratamiento exitoso (17), sugiriendo que reflejan la plasticidad cerebral que ocurre durante el desarrollo del SDRC.

El grado de reorganización somatotópica se correlaciona con la intensidad del dolor y el grado de hiperalgesia. Los estudios de neuroimagen sugieren alteración de la actividad en regiones sensorial, motora y afectiva; otros estudios sugieren atrofia de sustancia gris en la ínsula y corteza prefrontal ventromedial.

6. *Factores genéticos*: los familiares de pacientes con SDRC tienen más frecuentemente SDRC espontáneos y a edades más tempranas (18); hay asociación entre SDRC en jóvenes y alteraciones mitocondriales. Se han encontrado que algunos genes del complejo de histocompatibilidad mayor (HLA) se encuentran más en SDRC y otros con menor frecuencia; los alelos HLA-B62 y el HLA-DQ8 se encontraron significativamente relacionados con SDRC (19) y el alelo TNF2 se encontró más frecuentemente en SDRC en fase caliente.
7. *Factores psicológicos*: factores como el estrés emocional puede ser asociado con aumento de la actividad de catecolaminas; un mayor grado de depresión incrementa la intensidad de dolor en SDRC y también con mayores niveles de epinefrina y norepinefrina (20). También el estrés psicológico se ha asociado con alteración de la función inmune, que puede im-

pactar sobre las citoquinas inflamatorias que contribuyen en el SDRC; en otros estudios sugieren que los pacientes con SDRC tienen más estrés emocional.

8. *Factores inflamatorios*: los mecanismos inflamatorios es posible que contribuyan en el SDRC, al menos en su fase inicial. La inflamación puede surgir por mecanismos inflamatorios clásicos y por inflamación neurógena.

En los mecanismos inflamatorios clásicos, los linfocitos y los mastocitos secretan citoquinas proinflamatorias como interleukinas 1B, 2 y 6, y factor de necrosis tumoral α (FNT α) que pueden producir extravasación plasmática y edema localizado (12).

La inflamación neurógena ocurre porque las fibras nociceptivas liberan citoquinas proinflamatorias y neuropéptidos como sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y bradikina, que producen extravasación plasmática y vasodilatación, calor, enrojecimiento y edema, osteoporosis, crecimiento del vello, sudoración y sensibilización periférica (21).

Los pacientes con SDRC tienen un gran aumento de citoquinas proinflamatorias en plasma y líquido cefalorraquídeo y reducción de los niveles de citoquinas antiinflamatorias (22). Los pacientes con SDRC con hiperalgesia tienen mayores niveles de FNT α . Esta citoquina es importante porque tiene acciones pronociceptivas directas, y porque induce la producción de otras citoquinas involucradas en la inflamación.

Otros hallazgos son el incremento del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que produce vasodilatación, edema y aumento de sudoración; además, aumento de concentraciones de bradikina, sustancia P y además una baja capacidad para inactivar la sustancia P (23).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Actualmente la fisioterapia, la terapia ocupacional, corticoides tempranamente en ciclo corto y los bifosfonatos en los primeros seis meses tienen nivel de evidencia I y recomendación A. Por otra parte, los bloqueos simpáticos tienen nivel de evidencia III y recomendación C y la neuroestimulación en estados avanzados tiene nivel de evidencia II y recomendación C, al igual que la inmunoglobulina IV; los demás tratamientos, como el bloqueo del plexo braquial, el uso de barredores de radicales libres, toxina botulínica la simpatectomía quirúrgica y la amputación tienen niveles de evidencia débiles (24).

Según estudios poblacionales en Holanda, solamente el 30 % de los pacientes se consideran recuperados, el 54 % permanecía estable por 5 años y el 16 % sufría enfermedad severa progresiva (25). Estos datos indican que hace falta encontrar otra opción terapéutica que permita disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad del paciente.

INMUNOMODULADORES

Las citoquinas pueden ser divididas en interleuquinas, interferones, factores estimulantes de colonias hematopoyéticas y factores de necrosis tumoral.

El factor de necrosis tumoral α , FNT α , es una citoquina proinflamatoria liberada por los macrófagos y los linfocitos T activados tanto en respuesta a un antígeno desencadenante como en procesos autoinmunes. Interviene en el secuestro de determinadas células hacia focos inflamatorios, a través de la activación de moléculas de adhesión endoteliales y también en la permeabilidad y la cicatrización. Para interactuar con el FNT, las células lo hacen a través de receptores específicos.

El FNT α juega un papel importante en la mediación de la hiperalgesia mecánica en SDRC y otros síndromes neuropáticos. El incremento de niveles de interleukinas y FNT α en las extremidades de estos pacientes sugieren un proceso inflamatorio (26).

En teoría, la inhibición del FNT α tendría un papel importante en el tratamiento de enfermedades inflamatorias en enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios, como en el SDRC.

Los inhibidores del FNT α aprobados por la FDA son adalimumab, etanercept e infliximab; los conceptos más importantes acerca de ellos son los se describen a continuación.

El adalimumab (Humira®) es un anticuerpo IgG monoclonal humano recombinante antiTNF α , que se une al FNT α soluble y al FNT α unido a la membrana; el resultado es que neutraliza su función biológica al inhibir su interacción con los receptores p55 y p75 del FNT α en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el FNT α que incluye cambios a nivel de las moléculas de adhesión, que son los responsables de la migración leucocitaria.

El etanercept (Enbrel®) es una proteína de fusión del receptor en el dominio extracelular del receptor FNT α fusionado a la porción FC del la IgG humana; al unirse se inhibe en mayor grado el FNT α soluble y en menor grado el FNT α unido a la membrana celular. Tiene dos sitios de unión al p75, razón por la que es muy afín al FNT α , más que el receptor natural.

El infliximab (Remicade®) es un anticuerpo IgG monoclonal quimérico antiFNT α compuesto por la fracción constante de la IgG humana y la región variable murina; se une al FNT α soluble y al FNT α unido a la membrana, impidiendo de esa manera la unión del FNT α a su receptor. También *in vitro* se ha demostrado que se fija al complemento y produce apoptosis de las células marcadas con receptores FNT α ; de esta manera se evita la señalización de los receptores en la superficie de la célula, y posiblemente no se produce la cascada de citoquinas, lisis de células, ni el reclutamiento de leucocitos, ni la activación

endotelial; de esta manera, al administrarla tempranamente se podrían prevenir los cambios en sistema nervioso central (27). Se ha observado una disminución leve de leucocitos, desviación a la izquierda de linfocitos, monocitos y neutrófilos, sin cambios en la producción de citoquinas.

Se ha encontrado niveles elevados de FNT alfa en articulaciones de pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica; después del tratamiento con infliximab, disminuyeron niveles de IL 6 y proteína C reactiva en sangre. En pacientes con psoriasis disminuyó la inflamación epidérmica y se produjo la normalización de la diferenciación de queratinocitos en las placas psoriásicas.

Se utiliza por vía endovenosa a dosis de 3 mg/kg, y alcanza concentraciones plasmáticas proporcionales a la dosis y el área bajo la curva de concentración-tiempo; al usarse en combinación con metotrexate, la concentración aumenta un 25-30 %; la distribución es en el compartimiento vascular en su gran mayoría y el volumen de distribución en estado estable con una mediana de 3-4,1 lt, es independiente de la dosis. La farmacocinética es independiente del tiempo, la vida media es 8-9 días y se detecta en suero durante al menos 8 semanas después de una infusión única con una ligera acumulación después de la segunda dosis. El aclaramiento y volumen de distribución no cambian en niños al compararlos con los adultos, ni tampoco al comparar el peso; la vía de eliminación no ha sido caracterizada.

El infliximab está indicado en artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn (tanto en adultos como en niños), colitis ulcerosa en adultos y niños, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y en psoriasis (28).

Las contraindicaciones son antecedente de hipersensibilidad al infliximab, a otras proteínas murinas, pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas y pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (28).

En cuanto a interacciones, los corticoides no afectan la farmacocinética de manera importante; por el contrario, no se recomienda la combinación de infliximab con otras terapias biológicas, ni la administración simultánea de vacunas vivas ni la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos.

Se ha asociado con reacciones anafilácticas inmediatas y tardías, posiblemente por el desarrollo de autoanticuerpos; para minimizar estas reacciones adversas el infliximab se debe aplicar en infusión en un periodo de tiempo mínimo de 2 horas.

Otros efectos secundarios son la aparición de infecciones latentes, reacciones anormales de autoinmunidad y favorecer la aparición de linfomas.

Una razón de la pérdida de eficacia de estos tratamientos se relaciona con la inmunogenicidad asociada, la que induce la formación de anticuerpos y reacciones alérgicas (29). El infliximab produce más reacciones inmunogénicas

por ser de origen mixto que etanercept e adalimumab, que son de origen humano (29). La presencia de anticuerpos anti-infliximab en artritis reumatoidea varía del 12 al 44 %, mientras que en la enfermedad de Crohn oscila entre el 7 y el 61 %; en estas dos enfermedades los títulos de anticuerpos parecen ser inversamente proporcionales a los niveles séricos de infliximab y la respuesta terapéutica.

En cuanto a etanercept, el desarrollo de anticuerpos es del 0 al 18 % de los pacientes, y no parece alterar la efectividad de la terapia o la aparición de reacciones adversas. Con adalimumab, la prevalencia de anticuerpos anti-adalimumab es de 1-87 % en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, y se asocia con un ligero empeoramiento del control de la enfermedad (29).

La respuesta al tratamiento depende de la concentración sérica del medicamento y la presencia de anticuerpos (30). Los rangos terapéuticos se han establecido en artritis reumatoidea y se han extrapolado a otras enfermedades sin tener claro si la farmacocinética es igual en estas últimas, y la dosis se ha establecido de manera empírica; se deben realizar mediciones de las concentraciones para establecer modelos predictivos de respuesta.

Los cambios de tratamiento se pueden guiar por la presencia de anticuerpos; si están presentes se cambia a otro anti-TNF, pero si no están presentes se debe cambiar de diana terapéutica (31).

El adalimumab comparte los problemas de despertar infecciones y tumores. No tiene proteínas murinas y, por tanto, tiene menos reacciones inmunogénicas; además tiene la ventaja de ser administrado por vía subcutánea, por lo que no depende completamente del hospital.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Al realizar la búsqueda de infliximab en síndrome doloroso regional complejo, en bases de datos se hallaron reportes de casos y algunos estudios con bajo número de pacientes y que reportan resultados diversos.

Bernateck ha publicado un reporte de caso de uso exitoso en SDRC tipo 1 al usar infliximab a bajas dosis durante un bloqueo regional. Se trata de una mujer con SDRC en miembro superior derecho después de cirugía para corregir una fractura de Colles y a quien se manejó con ibuprofeno, esteroides, terapia física y dos bloqueos de ganglio estrellado con mejoría de la temperatura de la extremidad pero sin mejoría del dolor; se le realizó un bloqueo endovenoso con infliximab a bajas dosis, 25 mg disueltos en 40 ml de solución salina normal, que fue repetido una semana después. El resultado fue disminución del dolor del 50 % al primer día, y del 100 % a partir de la segunda semana, cambios de temperatura de más de 1 grado Celsius, mejoría de la fuerza y de arcos de movimiento de mano a partir de las cuatro semanas, pero se mantiene la hiperal-

gesia a la presión, indicando que persiste la sensibilización periférica del sistema nociceptivo y también persistió la hiperalgesia al pinchazo indicando sensibilización central (32). Adicionalmente, este autor indica que la terapia con infliximab local disminuye los efectos adversos y también los costos.

En otro estudio Huygen describe el tratamiento de dos pacientes con SDRC a quienes se les administró infliximab por vía endovenosa a dosis de 3 mg/kg dos veces, en un periodo de 4 semanas. Se halló disminución significativa de las concentraciones locales de IL-6 y de FNT alfa en la extremidad enferma como en la contralateral, mejoría de los arcos de movimiento del 50 %, mejoría de la temperatura, mejoría de la motricidad y del dolor en 25 % después de 4 semanas (33).

También Zijlstra presenta un estudio donde evalúa la respuesta de 24 pacientes con SDRC tipo 1 a la administración de infliximab intravenoso a dosis de 5 mg/kg o de placebo tres veces en un periodo de seis semanas. Los reportes preliminares muestran normalización de los niveles de mediadores inflamatorios, reducción en la inflamación regional y mejoría de la calidad de vida (34).

Más recientemente, Dirckx realizó un estudio doble ciego randomizado con 13 pacientes usando infliximab a dosis de 5 mg/kg en seis pacientes, y placebo en siete pacientes, repitiendo la dosis a las dos y seis semanas. Se observó disminución del dolor, pero no fue significativa, disminución del nivel de citoquinas, mayor en el grupo de tratamiento pero tampoco significativa y empeoramiento del estado de salud en el grupo de estudio (27). El estudio fue suspendido porque no logró el número de participantes suficiente para que tuviera un adecuado poder.

Asimismo, se han descrito dos casos de SDRC después de infusiones de infliximab. Uno fue un paciente de 15 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn, que se recuperó después de tres semanas y se sugiere que una reacción de hipersensibilidad asociada al infliximab fue el desencadenante del SDRC (35). Otro fue en un paciente de 36 años con diagnóstico de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica, que también se recuperó después de tres semanas, pero para el que no hubo una explicación posible para su presentación (36). Estos estudios hacen pensar que el uso de infliximab para el tratamiento del SDRC se debe hacer con precauciones.

Con adalimumab se realizó una serie de casos con cinco pacientes con SDRC tipo 1 utilizando 40 mg subcutáneo en tres dosis con intervalos de dos semanas; se observan mejorías en dolor, depresión y parámetros de funcionamiento, pero no son significativos, y sólo se demostró una tendencia a mejorar los umbrales mecánicos; es de anotar que los pacientes que mejor respuesta presentaron se hallaban en la fase caliente del SDRC, con diferencias de temperatura de 1,5 a 2 grados entre la extremidad enferma y la sana (37).

DISCUSIÓN

Uno de los mecanismos que puede contribuir a la aparición de un SDRC es el inflamatorio y, dentro de éste, el importante papel que cumple el FNT alfa. Se ha propuesto que al utilizar un anticuerpo anti-TNF alfa como el infliximab se detiene la cascada de citoquinas y, de esta manera, se disminuyen el dolor, la inflamación y los procesos de sensibilización periférica y central.

Se ha expuesto en varios trabajos que efectivamente se disminuyen las citoquinas proinflamatorias en la extremidad afectada principalmente, y un poco menos en la contralateral. Los estudios con pacientes lo corroboran y además muestran mejoría de arcos de movimiento, de la temperatura y disminución del dolor entre 1 día y 4-6 semanas después de su aplicación; un estudio muestra empeoramiento de la calidad de vida y otros muestran persistencia de fenómenos de sensibilización periférica y central al cabo de seis meses. Finalmente se han descrito reacciones adversas, como aparición de infecciones, reacciones de hipersensibilidad y dos casos de SDRC.

Los trabajos que han generado estos resultados han sido en su mayoría descripción de casos y dos estudios, uno de ellos doble ciego randomizado que fue suspendido porque no alcanzó el número suficiente de pacientes.

El infliximab ha generado gran expectativa por actuar en uno de los mecanismos implicados en el síndrome regional complejo, y los estudios presentados dan información que muestran disminución de los mediadores de la inflamación y se correlacionan con algunos componentes del cuadro clínico, aunque no todos, posiblemente por la participación de otros mecanismos generadores del SDRC.

Sin embargo, el tipo de estudios publicados y el bajo número de pacientes analizados no permiten obtener conclusiones más sólidas y la evidencia aún es baja, por lo que es deseable desarrollar estudios que aporten más información que permita aclarar el valor del infliximab en este síndrome.

CONCLUSIÓN

El papel de los mecanismos inflamatorios en la génesis del SDRC es importante, y eso lo convierte en una diana terapéutica que se debe conocer cada día más. El infliximab es una molécula que se ha utilizado en el manejo del SDRC y se han publicado reportes de casos y dos estudios clínicos que muestran mejoría en arcos de movimiento, diferencias de temperatura y disminución del dolor, aunque persisten fenómenos de sensibilización periférica y central al cabo de algunos meses; asimismo, se han descrito reacciones adversas que incluyen aparición de SDRC en pacientes que lo recibieron por otras patologías y que

hace necesario su uso con precaución. Igualmente, los mejores resultados se obtienen en las fases iniciales de la enfermedad en donde predomina el componente inflamatorio.

La información disponible hasta el momento es de bajo nivel de evidencia por el tipo de estudios, diferencias en sus diseños, escalas de medición y el bajo número de pacientes.

La recomendación actual para su uso es limitada, por lo que es necesario tener estudios de mayor calidad, establecer mayores niveles de evidencia y poder hacer de esa manera recomendaciones más amplias de uso.

BIBLIOGRAFÍA

- Harden N, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines. 4th ed. *Pain Medicine* 2013;14:180-229. DOI: 10.1111/pme.12033.
- Márquez E, Ribera Canudas MV, Mesas Idáñez A, Medel Rebollo J, Martínez Ripol P, Candela Custardoy A, et al. Síndrome de dolor regional complejo. *Semin Fund Esp Reumatol* 2012;13(01):31-6. DOI: 10.1016/j.semreu.2011.10.005.
- De Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12-20.
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: Incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103:199-207.
- Kiralp ZM, Dinger Ü, Çakar E, Dursun H. Complex regional pain syndrome: epidemiologic features, treatment approach, workday loss and return to work/disability ratios. *Turk J Rheumatol* 2009;24:1-5.
- Rodríguez RF, Ángel AM. Epidemiology and clinical characteristics of complex regional pain of upper limb in Valle-Colombia. In press.
- Rodríguez RF, Ángel Isaza AM. Síndrome doloroso regional complejo: artículo de revisión. *Rev Col Anes* 2011;39(1):71-83.
- Bruhl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. Review article. *Anesthesiology* 2010;113:713-25. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181e3db38.
- Oaklander AL. Evidence of local small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I. *Pain* 2006;120:235-43.
- Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, Pud D, Finlay DR, Connolly MK, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2006;120: 244-66.
- Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001;8:1-10.
- Cheng JK, Ji RR. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochem Res* 2008;33:1970-8. DOI: 10.1007/s11064-008-9711-z.
- Janig W. The role of the sympathetic nervous system in neuropathic pain: clinical observations and animal models, *Neuropathic Pain. Pathophysiology and treatment*. IASP Press, 2001.
- Schürmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Löhr P, Andress HJ. Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I in patients with radial fracture. *Auton Neurosci* 2000;86:127-34.
- Chemali KR, Gorodeski R, Chelimsky TC. Alpha-adrenergic supersensitivity of the sudomotor nerve in complex regional pain syndrome. *Ann Neurol* 2001;49:453-9.
- Juottonen K, Gockel M, Silén T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98:315-23.
- Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Förster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, et al. Sensorimotor returning in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 2005;57:425-9.
- De Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009;13:171-7. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.04.004.
- De Rooij AM, Florencia Gosso M, Haasnoot GW, Marinus J, Verduijn W, Claas FH, et al. HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *Pain* 2009;145:82-5. DOI: 10.1016/j.pain.2009.05.015.
- Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S, Kee W, Parikh DK, Kooch J, et al. Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. *Anesth Analg* 2004;99:1478-85.
- Birkein F. Complex regional pain syndrome. *J Neurol* 2005;252:131-8.
- Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ. Changes in cerebrospinal fluid levels of proinflammatory cytokines in CRPS. *Pain* 2005;116:213-9.
- Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schürmann M. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006;22:235-9.
- Salibi A, Searle AE, Lindau TR. Complex regional pain syndrome: a systemic review of the literature, the past, present and future management. *J Pain Relief* 2014;3(1). DOI: 10.4172/2167-0846.1000128.
- De Moss M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. Outcome of the complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009;25:590-7. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181a11623.
- Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type I. *Mediators Inflamm* 2002;11:47-51.
- Dirckx M, Groeneweg G, Wesseldijk F, Stronks DL, Huygen FJ. Report of a preliminary discontinued double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the anti-TNF a chimeric monoclonal antibody infliximab in complex regional pain syndrome. *Pain practice* 2013;13(8):633-40. DOI: 10.1111/papr.12078.
- Ficha técnica infliximab. Ema.europa.eu. Merck.
- Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF- alpha agents in autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2010;38:82-9. DOI: 10.1007/s12016-009-8140-3.
- Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Reumatology (Oxford)* 2011;50:1445-52. DOI: 10.1093/rheumatology/ker124.

31. Bartelds gm, Wijbrands CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-TNF naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:817-21. DOI: 10.1136/ard.2009.112847.
32. Bernateck M, Rolke R, Birklein F, Treede RD, Fink M, Karst M. Successful intravenous regional block with low dose tumor necrosis factor alpha antibody infliximab for treatment of complex regional pain syndrome I. *Anesth Analg* 2007;105:1148-51.
33. Huygen FJ, Niehof S, Zijlstra FJ, van Hagen PM, van Daele PL. Successful treatment of CRPS I with anti-TNF. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(2):101-3.
34. Zijlstra. Anti TNF alfa (infliximab) in complex regional pain syndrome.
35. Kachko L, Efrat R, Ami SB, Katz J, Mukamel M. Complex regional pain syndrome tipe I after infliximab infusión. *Paediatr Anaesth* 2007;17(11):1112-4.
36. Chahine L. Complex regional pain syndrome after infliximab infusión. *J Pain Letters* 2008;36(3). DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.006.
37. Eisenberg E, Sandler I, Treister R, Suzan E, Haddad M. Anti tumor Necrosis Factor – alpha Adalimumab for Complex Regional Pain Syndrome Tipe I: A Case Series. *Pain Practice* 2013;13(8):649-56. DOI: 10.1111/papr.120