

Cirugía y Cirujanos

Volumen **72**
Volume

Número **3**
Number

Mayo-Junio **2004**
May-June

Artículo:

Síndrome doloroso regional complejo.
Estado actual

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Síndrome doloroso regional complejo. Estado actual

Dra. Paola Andrea Díaz-Zuluaga,* Acad. Dr. Ricardo Plancarte-Sánchez,**
Dr. Antonio César Tamayo-Valenzuela***

Resumen

El síndrome doloroso regional complejo es un desorden o grupo de desórdenes que pueden desarrollarse como consecuencia de un trauma, con o sin una lesión nerviosa obvia. Se caracteriza por dolor espontáneo, hiperalgesia y alodinia, anormalidades sensoriales, alteración del flujo sanguíneo, de la sudoración y cambios tróficos; así como por un estado agudo con síntomas de inflamación regional y por un estado crónico de desórdenes neuropáticos. El dolor se asocia a los cambios generados por el sistema nervioso autónomo. Las neuronas espinales pueden aumentar su sensibilidad por los cambios anatómicos. A nivel supraespinal se observa reorganización de la corteza somatosensorial. El establecimiento de criterios diagnósticos ha sido difícil dada la variedad del cuadro de esta patología. La inhibición simpática con fenotolamina es la prueba más aceptada para diagnosticar un dolor de mantenimiento simpático. Aunque diversas estrategias han sido empleadas para el manejo de síndrome doloroso regional complejo, con ninguna se han obtenidos resultados contundentes.

Palabras clave: síndrome doloroso regional complejo, mantenimiento simpático, alodinia, hiperalgesia.

Summary

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a disorder or group of disorders that develop as a consequence of previous trauma with or without evident nerve injury. The syndrome is characterized by presence of spontaneous pain, hyperalgesia and allodynia, sensitive changes, blood flow changes, sweating, and trophic changes. The disease is characterized by symptoms of acute inflammatory states as well as by chronic neuropathic changes. Pain is associated with changes generated by the autonomic nervous system. Spinal neurons can increase their sensitivity to these autonomic changes. At a supraspinal level, reorganization of somatosensory cortex is seen. Creation of diagnostic criteria has been difficult due to the plentiful symptoms of CRPS. Sympathetic blockade with phentolamine is the most commonly approved examination to diagnose sympathetic maintained pain. Several strategies have been used for treatment of CRPS, but with none of these has sufficient evidence of treatment effectiveness been afforded.

Key words: Complex regional pain syndrome, Sympathetic maintained pain, Allodynia, Hyperalgesia.

* Médico Algólogo, adscrito a la Clínica de Leucemias Agudas, Departamento de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

** Médico Algólogo, Jefe de la Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología.

*** Médico Algólogo, adscrito a la Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa, Departamento de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Solicitud de sobretiros:

Dra. Paola Andrea Díaz-Zuluaga.

Departamento de Hemato-Oncología,

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

"Salvador Zubirán",

Vasco de Quiroga 15,

Col. Sección XVI, Tlalpan

14000 México, D. F.

Tel.: 5573 1200, extensión 2702.

E-mail: paoladiazco@yahoo.com

Recibido para publicación: 03-02-2004.

Aceptado para publicación: 22-04-2004.

Introducción

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) consta de un grupo de alteraciones que pueden desarrollarse como consecuencia de un trauma que afecte las extremidades, con lesión nerviosa obvia (SDRC-II o sin ella (SDRC-I). Cursa con dolor (espontáneo, hiperalgesia y alodinia), anormalidades sensoriales, cambios vasomotores en piel y anexos, como alteración del flujo sanguíneo, edema, disminución o incremento de la sudoración y cambios tróficos. También se observan alteraciones en el sistema motor (movimientos activos y pasivos). Las alteraciones pueden ser de una extremidad, generalmente en la parte distal, con diferentes modalidades sintomáticas. Los síntomas ocurren tanto en el sitio del trauma como en áreas no traumatizadas y pueden propagarse a regiones ipsolaterales al trauma.

De toda la gama de síntomas, el dolor es fundamental para establecer el diagnóstico; los demás componentes pue-

den o no presentarse. En otras palabras, no se puede establecer el diagnóstico si no existe dolor.

El sistema nervioso simpático está involucrado en la homeostasis del organismo y sus respuestas ante cambios nocivos; tiene efecto en la reacción general y local específica, colaborando así con los cambios que se presentan en el sistema nervioso periférico y central^(1,2).

Antecedentes

En 1864, Mitchell y colaboradores identificaron un cuadro de signos y síntomas posteriores a heridas de balas y otras lesiones de nervios periféricos; usaron el término *causalgia* para describir el dolor con características quemantes posterior a lesiones penetrantes en extremidades; su descripción es probablemente la primera que se hizo del síndrome^(3,4). En 1901 Sudeck describió un síndrome caracterizado por cambios óseos después de una lesión.

Alrededor de 1940 se introdujo el término *distrofia simpática refleja* para especificar todos los síndromes caracterizados por cambios tróficos y autonómicos⁽⁵⁾. Varios términos han sido usados para describir el síndrome doloroso regional complejo (Cuadro I); en 1994 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) introdujo el concepto *síndrome doloroso regional complejo*, que describe mejor la distrofia simpática refleja (SDRC-I) y la causalgia (SDRC-II)⁽⁶⁾. El SDRC es de fisiopatología poco clara que típicamente afecta la mano o el pie (pero puede propagarse a diferentes áreas del cuerpo). El dolor insoportable es el sello de la enfermedad⁽⁷⁾.

Epidemiología

Se presenta con frecuencia en mujeres (60 a 81%) y en adultos jóvenes. En cuanto a su topografía, la extremidad superior es la más involucrada, presentándose en 44 a 61%

de los casos, 7% de los pacientes presentan síntomas en múltiples extremidades, 46% de los síntomas ocurren en el lado derecho (38% izquierdo) y 60% es bilateral⁽⁸⁾. Se relaciona con accidentes de trabajo en 56% de los pacientes y posterior compensación legal y de trabajo⁽⁸⁾. Los pacientes son evaluados por numerosos médicos antes de acudir a la Clínica del Dolor y son referidos principalmente por cirujanos generales y ortopédicos (33%), anestesiólogos (15%) y neurólogos (13%)⁽⁸⁾. Generalmente se relaciona con algún traumatismo previo, inmovilización (47%)⁽⁸⁾ o procedimientos como punción venosa, inyección intramuscular, cirugía, como la disquetomía con láser⁽⁹⁾. En las fracturas de Colles se presenta con una frecuencia de 7 a 37% de los casos (Cuadro II)^(7,10). Un cuadro clínico similar al SDRC puede ser observado en algunos pacientes con cáncer (pulmón, mama, sistema nervioso central, ovario), o bien en aquellos que presentaron infarto de miocardio o evento cerebral vascular⁽⁶⁾.

Otros posibles factores que influyen en el desarrollo y severidad del curso de los síntomas en el SDRC son los eventos estresantes, principalmente en los pacientes con malos mecanismos de afrontamiento; no hay factores psicológicos o características de personalidad que hayan sido identificadas para predisponer al desarrollo del síndrome⁽¹¹⁾.

La mayoría de los pacientes recibieron múltiples tratamientos antes y durante el manejo en la Clínica del Dolor. Los medicamentos más usados fueron los antidepresivos tricíclicos (78%), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (38%); otros medicamentos utilizados fueron anticonvulsivantes (60%), opiáceos (70%), terapias no farmacológicas (física en 88%, ocupacional en 45% y psicoterapia en 50%)⁽⁸⁾.

Cuadro clínico

La presentación clínica consiste en una tríada de signos y síntomas sensoriales, autonómicos y motores.

El diagnóstico de SDRC puede ser sospechado en presencia de un dolor regional y cambios sensoriales después de un trauma que excede en magnitud y duración al período de cura.

Cuadro I. Términos usados para describir el SDRC

- Distrofia simpática refleja
- Causalgia
- Distrofia postraumática
- Síndrome hombro-mano
- Atrofia de Sudeck
- Algodistrofia
- Osteoporosis dolorosa
- Distrofia postraumática
- Síndrome doloroso postraumático
- Osteoporosis migratoria transitoria
- Osteólisis migratoria
- Síndrome vasomotor postraumático

Cuadro II. Epidemiología del SDRC

Factor	Porcentaje (%)
Todas las fracturas	1-2
Posterior a tensión o torcedura	10-29
Post-quirúrgico	3-24
Posterior a contusión o aplastamiento	8
Espontáneo	6
Proceso inflamatorio	2
Causa desconocida u otras causas	2-17

El principal síntoma es el dolor intenso, espontáneo con hiperalgesia, principalmente mecánica. El dolor se describe como urente, quemante, persistente, hormigueante o fulgurante, de predominio en el territorio somático profundo.

En numerosas ocasiones los pacientes indican que el dolor empeora con factores ambientales (humedad y frío) y emocionales (ansiedad y estrés).

En estadios avanzados se puede presentar alodinia al frío, síntoma clínico de dolor por mantenimiento simpático. Los pacientes muchas veces adoptan una postura protectora de la extremidad afectada por la alodinia, tan severa que puede no permitir la valoración de la extremidad⁽⁴⁾.

Los pacientes pueden presentar déficit sensorial, con distribución tipo guante y calcetín dependiendo de la extremidad afectada; 56% de los pacientes tiene documentado un componente miofacial asociado a SDRC, generalmente relacionado con la duración del síndrome⁽⁸⁾.

Los síntomas motores más frecuentes son debilidad, incapacidad para iniciar movimiento, temblor, reflejos tendinosos exagerados, posturas distónicas y espasmos mioclónicos (Cuadro III)⁽¹²⁻¹⁴⁾. Estos síntomas pueden preceder al dolor e iniciar repentinamente⁽¹⁵⁾.

Un fenómeno durante la evolución de la enfermedad es el *neglect-like* motor (aquinesia, bradicinesia, déficit en la amplitud de movimientos y reducción de la frecuencia de

los movimientos), referido como la necesidad de enfocar toda la atención en una extremidad para realizar un movimiento voluntario. El *neglect-like* cognoscitivo es la sensación de que la extremidad afectada es ajena al paciente, no la siente como parte de su cuerpo o no está conectada con el cuerpo, "está como muerta"⁽¹⁶⁾. A partir del sitio inicial de presentación, el síndrome puede propagarse de distintas formas: propagación contigua, propagación independiente (70%), imagen en espejo (15%) y propagación disociada (33%); en ese caso se presenta alteración de la función sudomotora, vasomotora o dificultades de movimiento antes que el dolor⁽¹⁷⁾.

Fisiopatología

Clásicamente, la enfermedad se caracteriza por un estado agudo con síntomas de inflamación regional, así como por un estado crónico con más desórdenes neuropáticos. Una posible explicación para esta alteración durante la enfermedad es el desarrollo de fenómenos de sensibilización y cambios neuroplásticos durante el proceso inflamatorio regional. En ocasiones, estos signos se exacerban en los estados crónicos. De esta forma en el SDRC ocurren cambios en las aferencias y eferencias periféricas, así como en los procesos centrales; con lo que se explican algunos de los signos y síntomas durante la evolución de la entidad⁽¹⁸⁾.

Cuadro III. Neuropeptidos mediadores

Citoquina	Acción	Estimula su liberación
Bradiquinina	Aumenta permeabilidad vascular Extravasación de plasma Inflamación neurogénica Dolor e hiperalgesia (disminuye los umbrales de la nocicepción e induce sensibilización de nervios y vasos)	SP y GPRC, Pg E2, II-1β, II-6, II-8
GPRC	Estimula crecimiento de células endoteliales Favorece la neovascularización en el tejido isquémico y en los procesos inflamatorios.	SP
Neuropeptido Y	Induce anormalidades vasomotoras Amplificación del dolor (alodinia)	
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Estimula reabsorción ósea; estimula vasodilatación, secreción glandular exocrina (sudor)	
Sustancia P (SP)	Implicada en los procesos inflamatorios articulares y neuropatías crónicas. Favorece vasodilatación, degranulación de mastocitos Alteración del impulso nociceptivo	Histamina IL-1α, FNTα

Aferentes periféricas

Lesión por constricción crónica

En modelos experimentales, la constricción crónica del nervio ciático en ratas ha podido reproducir unas condiciones similares a las observadas en el entorno clínico del SDRC-I. En las fases iniciales, el flujo sanguíneo cutáneo se incrementa después de cuatro días y retorna a los valores basales tras la aplicación selectiva de capsaicina en el nervio ciático ligado. Por otra parte, se observa una acumulación de los neutrófilos polimorfonucleares en la pata ligada. Este incremento en el flujo sanguíneo cutáneo sugiere que existe una representación antidrómica de los nociceptores de las fibras C.

El papel de los radicales libres en la fisiopatología del SDRC

Cuando se presenta un trauma, inflamación o isquemia, se acumulan radicales libres en el tejido afectado.

La infusión de radicales libres teributilhidroperóxido en modelos experimentales reproduce signos y síntomas que se observan en la fase aguda de SDRC (alteración en la sensación del dolor, edema, aumento de la temperatura cutánea y deterioro funcional)^(3,14).

Mecanismos inflamatorios en SDRC

En un estudio prospectivo de 829 pacientes, los signos iniciales más frecuentes se relacionaban con la inflamación regional y se incrementaban después del ejercicio muscular; había una exagerada respuesta inflamatoria regional ante una lesión.

Mecanismos neuropáticos en SDRC

Los estudios histopatológicos, de músculo y nervios periféricos de pacientes con SDRC en extremidades inferiores, demostraron que las fibras nerviosas eferentes no se afectan, únicamente las fibras C. En músculos esqueléticos se observó que las alteraciones eran similares a las encontradas en los pacientes con diabetes. No se encontraron cambios en las fibras A- β .

Consideraciones neuroinmunológicas en SDRC

Se han estudiado los linfocitos en los pacientes con SDRC para determinar si existe una relación antigénica. La susceptibilidad genética para SDRC puede estar presente dentro o cerca del antígeno mayor de histoincompatibilidad en la región del brazo corto del cromosoma 6.

Eferentes periféricas

Mecanismos simpáticos en SDRC

La reducción en la actividad simpática puede generar alteraciones vasomotoras en pacientes con dolor causálgico. Esto se explica porque en ellos se observa incremento en la expresión del neuropéptido Y, un transmisor vasoactivo que coexiste con la noradrenalina en las terminales simpáticas. Por esta razón, se presenta alodinia en estos pacientes.

La falla autonómica en pacientes con SDRC-I podría ser el resultado de alteraciones centrales de termorregulación, aunque mecanismos periféricos secundarios también contribuyen a estos resultados.

Los signos autonómicos están presentes en 98% de los pacientes con SDRC-I, si bien no siempre son consistentes durante el curso de la enfermedad⁽¹⁹⁾.

En la mayoría de los pacientes, durante las primeras semanas del SDRC la temperatura cutánea de la extremidad afectada aumenta y se reduce el control simpático noradrenérgico de los vasos sanguíneos de la piel. El aumento de la sudoración que ocurre en todas las etapas de la enfermedad sugiere una disminución de la actividad termorreguladora. La hipoactividad vasoconstrictora y la hiperactividad sudomotora se deben a anomalías funcionales del sistema nervioso central, que inicialmente podrían ser reversibles.

En estados crónicos la temperatura cutánea de la extremidad afectada es más baja. Los vasos cutáneos de la extremidad afectada tienen mayor sensibilidad a las catecolaminas debido a que en la fase aguda el tono simpático por lo general se encuentra incrementado. Se cree que el grado de reabsorción de neurotransmisores, la degradación enzimática, el aumento en la densidad de receptores, la mayor sensibilidad de los receptores, así como la mayor activación de los sistemas de transmisión de señales a través de segundos mensajeros, son mecanismos implicados en el fenómeno de hipersensibilidad de esta entidad.

Las concentraciones de noradrenalina y su metabolito, 3,4-dihidroxifeniletilenglicol (DHPG), un metabolito de la degradación de la NE, fueron más bajas en el sitio donde se presentaba alodinia e hiperhidrosis con respecto a los otros sitios. Esto sugiere que la sudoración y los cambios vasomotores se deben a incremento en la sensibilidad por los neurotransmisores simpáticos⁽²⁰⁾. El número de adrenoceptores $\alpha 1$ estuvo aumentado en la piel hiperalgiésica de los pacientes con SDRC-I.

El dolor por mantenimiento simpático se mejora por procedimientos, ya sea bloqueos nerviosos o intervención farmacológica. El dolor simpáticamente mantenido es un dolor neuropático que puede ser un componente del SDRC-I⁽¹⁴⁾.

Consideraciones motoras en SDRC

El síndrome de *neglect-like* puede explicar la disfunción motora encontrada en algunos pacientes con SDRC-I. La etiología no está clara; los cambios estructurales del sistema nervioso central que se presentan después de una activación persistente del sistema nervioso periférico y autonómico pueden contribuir a la génesis del síndrome⁽²¹⁾, que se ha observado aislado en pacientes con lesiones en la corteza parietal⁽²²⁾. El déficit en la integración parietal del impulso visual y propiceptivo puede ser un mecanismo posible de la disfunción motora en SDRC. Esto sugiere un cambio en la representación e interpretación de los mapas espaciales.

Desuso de una extremidad en SDRC

Un cuadro clínico semejante al SDRC-I se presenta en los pacientes con desuso de una extremidad (períodos prolongados de inmovilización). En ellos, al igual que en el SDRC-I, se observa edema, cambios tróficos y alteraciones en la coloración de la piel.

Muchas veces los cambios tróficos y sudomotores se resuelven en corto tiempo; cuando el dolor es un síntoma prominente y la recuperación es muy lenta, los signos y síntomas de simple desuso son descritos como signos prominentes de SDRC-I⁽²³⁾.

Mecanismos centrales

Sensibilización central en SDRC

Las fibras C tienen un transporte axonal de químicos como glutamato y sustancia P, que causan un aumento en la res-

puesta de las neuronas del asta dorsal (sensibilización central), siendo el receptor NMDA importante para este proceso. A su vez, las neuronas espinales pueden aumentar su sensibilidad por los cambios anatómicos y en el fenotipo que ocurren en aferentes primarias⁽²⁴⁾. En los casos de inflamación las fibras A- β inician la expresión de sustancia P y GRPS; estos transmisores están involucrados en la sensibilización central y los brotes de las fibras (Figura 1).

A- β invaden la lámina II, ofreciendo un sustrato anatómico en el cual estímulos no nocivos pueden ser interpretados como nocivos⁽²⁵⁾.

Evidencia de disfunción medular en SDRC

En un estudio realizado, la mitad de los pacientes con SDRC-I presentó anomalías funcionales en el tracto espinotalámico, trigeminotalámico y corticoespinal, que pueden representar disfunción medular. La mayoría de estos pacientes presentó evidencia de alteraciones sensitivas y motoras o en las neuroimágenes de la médula espinal y cerebro⁽²⁶⁾.

Alteraciones supraespinales en SDRC

Los pacientes con SDRC-I presentan reorganización de la corteza somatosensorial primaria, como la de los pacientes amputados, la cual ha sido observada mediante resonancia magnética funcional. Estos cambios fueron principalmente relacionados con la intensidad del dolor y con la hiperalgesia; no se encontró correlación con los síntomas autonómicos. Aunque no se valoró la función motora, esta disfunción puede no influir en el desarrollo de la reorganización cortical.

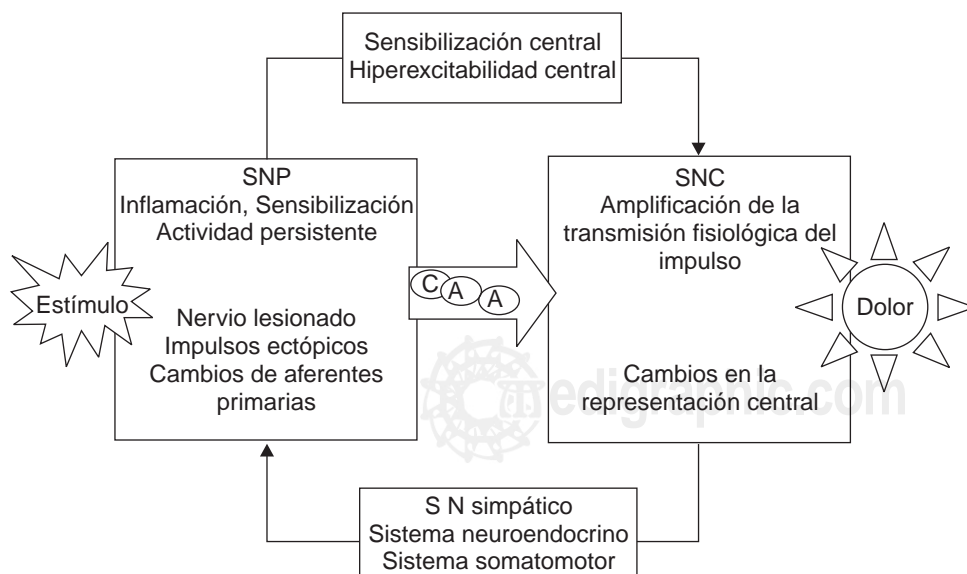


Figura 1. Sensibilización del sistema nervioso para la propagación del dolor. (Adaptado de Jänig y col.)

El dolor crónico en una parte del cuerpo puede conducir a una sensibilización nociceptiva central posiblemente por relevos espinales, subcorticales y corticales; los mecanismos espinales y subcorticales contribuyen a la sensibilización central. En la médula espinal se han demostrado cambios en las propiedades electrofisiológicas de las neuronas de amplio rango dinámico y neuronas nociceptivas; estos cambios se postulan también a nivel talámico⁽²⁷⁾.

Factores psicológicos en el inicio y mantenimiento de SDRC

La actividad adrenérgica está involucrada en la generación de anomalías del proceso del dolor en pacientes con SDRC; las catecolaminas circulantes asociadas a factores psicológicos pueden sensibilizar los receptores adrenérgicos en la extremidad afectada, produciendo algunas características clínicas del síndrome.

Un aumento en la respuesta adrenérgica puede ayudar a mantener la alteración del proceso central en el síndrome, producido por un impulso nociceptivo persistente; esta actividad asociada a factores psicológicos puede contribuir al círculo vicioso del dolor.

Factores de riesgo en el inicio de algunos casos postquirúrgicos son la depresión y la personalidad egodistónica⁽²⁸⁾, las cuales están directamente involucradas en el inicio y mantenimiento del síndrome^(29,30).

Los eventos estresantes son más frecuentes en pacientes con SDRC⁽³¹⁾.

Edema, dolor y temperatura

Los fenómenos más prominentes observados durante el inicio de la inflamación neurogénica en los pacientes con SDRC-I son las fluctuaciones en la temperatura local y la extravasación que provoca edema y dolor. Algunos neuropéptidos, citocinas y eucosanoides son mediadores de estos fenómenos⁽¹⁴⁾. La inflamación se asocia con un aumento de la temperatura, edema, rubor, dolor y pérdida de la función.

Neuropéptidos

Algunos neuropéptidos dentro de las fibras aferentes nociceptivas se han implicado dentro de la fisiopatología de la enfermedad; dentro de éstos destacan la sustancia P (SP) y el gen péptido relacionado con calcitonina (CGRP). La SP induce vasodilatación y extravasación del plasma⁽³²⁾; por su parte, el CGRP es otro potente vasodilatador⁽³³⁾. La inflamación neurogénica, un concepto que puede resultar controvertido, se relaciona con la liberación de sustancias de las fibras nerviosas terminales en respuesta a la estimulación axonal. Este proceso puede generarse tanto de estímulos mecánicos, como químicos y eléctricos⁽³⁴⁾. En los cuadros III y IV^(14,35-38) se pueden apreciar los principales neuropéptidos y citoquinas mediadoras implicadas en el SDRC.

El estímulo nociceptivo produce una respuesta inflamatoria (eritema cutáneo y edema) y también puede provocar una disminución en el umbral del dolor localmente y a distancia⁽³⁹⁾.

Diagnóstico

La elaboración de criterios diagnósticos ha sido difícil dada la variedad del cuadro del SDRC. Es por ello que en 1995 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) elaboró un consenso para establecer dichos criterios.

De acuerdo con ese documento, el diagnóstico del SDRC se basa en:

- Acontecimiento nocivo con lesión nerviosa previa (SDRC-II) o ausencia de una lesión neurológica aparente (SDRC-I).
- Dolor espontáneo o hiperalgesia que no se limita a un territorio nervioso y es desproporcionado al acontecimiento que lo desencadena.
- Edema presente o descrito, anomalía del flujo sanguíneo cutáneo (temperatura) o anomalía sudomotora en la parte distal del miembro afectado.
- Exclusión de otros diagnósticos.

Cuadro IV. Citoquinas mediadoras

Citoquina	Acción	Estimula la liberación
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) II-1 β , IL-6, II-8	Induce la generación de impulsos aberrantes en aferentes primarias (dolor, hiperalgesia)	
Prostaglandina F2 α , E2	Alodinia	SP
Leucotrieno B4	Hiperlgesia	SP, neurokinina
Leucotrieno C4, D4, E4	Disminuye el umbral térmico y mecánico de las fibras C	A

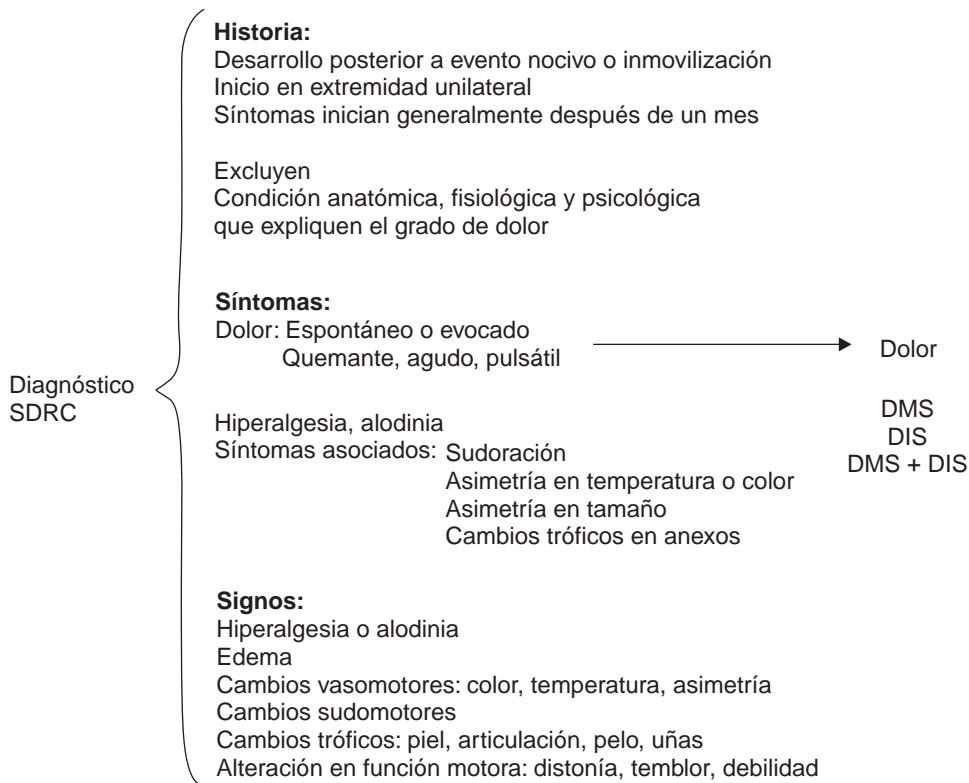


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de SDRC. (Adaptado de Wilson y col., 1996).

Estos síntomas carecen de especificidad, por lo que se requiere una definición más precisa. Dichos síntomas sugeridos son hiperalgnesia mecánica, cambios en el color de la piel, anomalías sudomotoras o edema y síntomas motores o tróficos (Figura 2)⁽⁴⁰⁾.

Diagnóstico diferencial

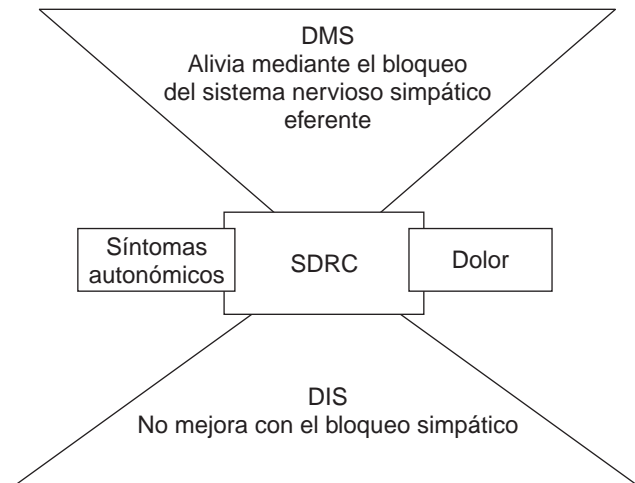
Abarca patologías diversas que incluyen enfermedad reumatoide en estadios iniciales, esclerosis sistémica en fase edematosa, fenómeno de Raynaud, eritemalgia, hipotiroidismo, síndromes vasculíticos, acrodinia, enfermedad de Fabry, enfermedades endocrinas –como síndrome de mano rígida en los pacientes con diabetes juvenil–, mixedema, acromegalia y pseudogota subaguda^(41,42).

Inhibición farmacológica con fentolamina

La inhibición simpática con fentolamina⁽⁴³⁾ (cuadro V) es la prueba más aceptada para diagnosticar un dolor de mantenimiento simpático, sin embargo, no hay que olvidar que se puede presentar SDRC sin que exista dolor por mantenimiento simpático (Figura 3). La fentolamina es un bloqueador alfa no

Cuadro V. Protocolo para la administración de fentolamina (adaptado de Raja y col.)

- Preparación del paciente
- Paciente en decúbito supino, monitorizado (electrocardiograma y presión arterial) con línea venosa.
- Establecer un método de valoración de dolor.
- Infusión de solución salina previa al tratamiento.
- Administrar bolo de 300-500 ml de lactato de ringer seguido de una infusión de 2 ml/kg/hora IV, durante la prueba.
- Prueba sensorial cada 5 minutos por 30 minutos o hasta que alcance un nivel estable de valoración del dolor. Si hay disminución importante del dolor, no administrar la fentolamina (respuesta placebo).
- Administración de fentolamina.
- Propranolol 2 mg IV.
- Fentolamina en infusión 1 mg/kg durante 10 minutos sin que el paciente sepa cuándo se inició el fármaco.
- Repetir el test sensorial cada 5 minutos durante la infusión.
- Posterior a la administración de fentolamina:
- Prueba sensorial por 15-30 minutos más.
- Continuar la monitorización electrocardiográfica y presión arterial por 30 minutos más.
- En algunos casos el resultado de la prueba puede no estar claro por lo que es preciso repetirla en otra sesión.



DMS: Dolor de mantenimiento simpático
 DIS: Dolor independiente del simpático
 SDRC: Síndrome doloroso regional complejo.

Figura 3. Características del dolor en el SDRC.

específico de vida media corta (17 minutos). Dado que genera disminución de las resistencias periféricas, debe administrarse una carga de solución salina antes de iniciar la prueba. La taquicardia inducida por este fármaco puede evitarse si se administra propranolol 10 minutos antes de la infusión.

Raja y colaboradores⁽⁴¹⁾ proponen que si 30 minutos después de iniciar la solución salina el paciente presenta una intensidad igual o mayor a 4 de acuerdo con la escala visual análoga (EVA), se administre fentolamina a una dosis entre 1 y 2 mg/kg, durante 10 minutos, sin que el paciente lo perciba.

Otros bloqueos regionales intravenosos con bretilio, reserpina y guanetidina no se recomiendan ya que pueden no ser específicos en la función simpática.

Bloqueo de la cadena simpática de anestésicos locales

Modalidades:

- Bloqueo simpático lumbar paravertebral en caso de compromiso en extremidades inferiores.
- Bloqueo simpático cervicotorácico ante compromiso de extremidades superiores.

Estos bloqueos simpáticos con anestésicos locales no siempre ofrecen resultados confiables debido a⁽⁴⁴⁾:

- Independientemente de su acción simpática, la lidocaína en el espacio paravertebral puede aliviar el dolor.
- La lidocaína puede difundirse hacia las raíces somáticas aliviando el dolor, más que por un bloqueo simpático.
- Es difícil evitar el efecto placebo.

- Puede haber resultados falsonegativos si no se alcanza el nivel por causas técnicas o anatómicas.
- Puede haber resultados falsopositivos si se emplea un volumen mayor de anestésico local del indicado.

La eficacia de los bloqueos de la cadena simpática es controvertida. Price y colaboradores demostraron que se observaba el mismo alivio del dolor cuando se realizaban bloqueos del ganglio estelar con anestésico local que con solución salina⁽⁴⁵⁾.

Teletermografía

Otro método diagnóstico de gran utilidad es la medición de la diferencia de la temperatura cutánea en puntos simétricos. Se realiza empleando un termómetro infrarrojo que se coloca tanto en la extremidad afectada como en la sana, y se realizan comparaciones entre ambas en un ambiente con temperatura neutral⁽⁴⁾.

Las alteraciones térmicas en la piel de los pacientes con SDRC debidas a las alteraciones vasomotoras, sirven para valorar y estudiar en forma objetiva el comportamiento de las fibras C simpáticas.

Esta técnica no invasiva presenta muy pocas o ninguna molestia para el paciente, y explora el componente vasomotor del sistema nervioso periférico^(46,47).

La prueba se realiza en una sala con temperatura ambiente constante (20 a 30°C) y humedad ambiental de 40%.

Se debe evitar corrientes de aire sobre el paciente y radiaciones solares directas, así como que el paciente emplee desodorantes o cremas en la zona afectada o reciba terapia el día de la exploración; también se le debe indicar que suspenda el consumo de tabaco dos a tres horas antes de la prueba, así como la exposición solar en los días previos. El paciente deberá permanecer con la región descubierta por 20 minutos.

Los resultados se recogerán en diferentes posiciones antes y después de las pruebas de provocación (enfriamiento de la piel, obteniendo las imágenes de calentamiento fisiológico de la extremidad).

La imagen obtenida se analizará en una computadora para realizar una comparación con zonas contralaterales homónimas.

Una diferencia de temperatura de 0.6°C es sugerente, mientras que la diferencia de 1°C es considerada prácticamente diagnóstica para SDRC⁽⁴⁸⁾. Esta prueba tiene alta sensibilidad y especificidad.

Si se encuentran patrones cualitativos termográficos sugestivos a un dolor de mantenimiento simpático pero no se observa diferencia térmica mayor de 0.5°C, se deberá repetir la prueba otro día.

La temperatura de la piel es dinámica, incluso durante un mismo día puede encontrarse gran variabilidad^(4,14), por lo

que los resultados de termografía simétrica no necesariamente descartan el diagnóstico de SDRC.

Valoración de la actividad autonómica

Prueba de sudoración: la disfunción sudomotora es frecuente en los pacientes con SDRC y puede ser evaluada por pruebas que midan el flujo de sudor⁽⁴⁾.

- Prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor (PCRAS): valora la integridad del reflejo sudomotor y las glándulas sudoríparas en la dermis. Es una prueba provocativa que determina el flujo de sudoración en respuesta a una activación por la iontoforesis colinérgica cutánea. (acetilcolina o metacolina).

Los cambios observados son:

- Reducción o ausencia de sudoración (neuropatías de fibras finas).
- La persistencia de actividad vasomotora después de finalizar el estímulo aplicado indica una actividad mayor de las glándulas sudoríparas.

Una latencia corta en la producción de sudor después de la aplicación indica un reflejo somático-simpático exagerado.

Prueba termorreguladora de la sudoración (PT)

Se basa en el aumento proporcional del sudor en relación con la temperatura. En una habitación a temperatura entre 40 y 45°C, la piel cubierta por un polvo rojo es fotografiada con un escáner para estudiar las zonas de hipoanhidrosis e hiperhidrosis.

Prueba de la sudoración en reposo (PSR)

No se aplica ningún estímulo. Se lleva a cabo un registro bilateral en puntos prefijados (extremidades) comparando la sudoración entre ambos lados.

Para el estudio de las alteraciones autonómicas del SDRC-I se emplea PSR y PCRAS. El PTS es frecuentemente realizado en forma complementaria^(4,49).

Estudio sensorial cuantitativo

Permite evaluar el estado funcional de las fibras aferentes de pequeño calibre de forma no invasiva, y documentar fenómenos sensoriales positivos como hiperalgesia⁽⁵⁰⁾.

Se realizan estímulos térmicos o eléctricos controlados.

El equipo consta de una unidad central, termoestimulador y software informático.

Se recomienda que la sala permanezca a temperatura estable (23 a 25°C) y aislada de ruidos.

La temperatura basal al inicio de la prueba es 32°C, y se aumenta o disminuye 1°C por segundo (50°C como límite superior y 5°C como inferior).

La prueba de límites compara los umbrales térmicos para el frío y calor en zonas homólogas. Otra prueba compara los umbrales de dolor provocado por el calor y frío en las mismas zonas homólogas.

Radiografía ósea

La desmineralización ósea se observa en algunos pacientes. Los cambios de osteoporosis pueden encontrarse dos semanas después del inicio del síndrome. El desuso y la inmovilización de la extremidad pueden contribuir a esto.

Al progresar el síndrome las estructuras óseas pueden tener:

- Apariencia de vidrio despolido.
- Erosiones de la cortical.

Estos cambios no son específicos para SDRC y muchos pacientes pueden no mostrarlos^(4,51).

Series óseas:

Pueden detectar cambios óseos más tempranamente que la radiografía y mostrar aumento en la captura periarticular en las tres fases. La utilidad clínica del *scan* óseo no ha sido demostrada⁽⁴⁾.

Aunque la sensibilidad y la especificidad de la centellografía ósea trifásica con tecnecio-99m no son tan buenas, la absorción típicamente mayor del marcador en las últimas imágenes indica aumento en el metabolismo óseo.

Se puede obtener imágenes con resonancia magnética (RM) de la extremidad para descartar otras enfermedades. En el SDRC se encuentra un edema típico de tejidos profundos (músculo y tejido periarticular). Después del gadolinio se produce una ligera mejoría que indica aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos.⁵

Estudios electrofisiológicos

Las velocidades de conducción nerviosa pueden mostrar la presencia de lesión en fibras gruesas para confirmar el diagnóstico de SDRC-II.

Electromiografía

La electromiografía es de utilidad en estos pacientes; se observan cambios acordes con el grado de lesión nerviosa. La mononeuropatía periférica es un diagnóstico diferencial; la principal diferencia que se aprecia es que los síntomas somatosensoriales se extienden más allá de la distribución del nervio periférico afectado⁽⁴⁾.

No obstante lo anterior, las pruebas electrofisiológicas no son diagnósticas; igualmente, tampoco es claro si tienen relevancia pronóstica o terapéutica.⁽⁴⁾

Tratamiento

Diversas estrategias han sido empleadas para el manejo de SDRC, sin embargo, con ninguna de ellas se han obtenidos resultados contundentes. Las estrategias de manejo han incluido la psicoterapia y la fisioterapia, así como un amplio abanico de medicamentos que van desde anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores NMDA, como la ketamina, calcitonina, bifosfonatos, neuroestimulación, analgesia espinal, etcétera (Figura 4)⁽⁵²⁾.

El establecimiento de criterios terapéuticos para el manejo del SDRC ha sido complicado.

La elección de una técnica específica o en combinación depende de la severidad de los síntomas y el grado de incapacidad. La rehabilitación y el control del dolor son los principales objetivos del tratamiento⁽²⁾.

Manejo farmacológico

Antidepresivos tricíclicos

Estos agentes han sido útiles para el manejo del dolor neuropático. Su eficacia para el manejo del dolor neuro-

pático se debe principalmente a que inhiben la recaptura de serotonina y noradrenalina, bloquean los canales de Na⁺ a nivel periférico y bloquean los receptores NMDA en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal⁽⁵²⁾. Estos agentes mejoran la sintomatología de algunos componentes del dolor neuropático como la alodinia, el dolor urente y la sensibilización central. Sin embargo, no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de estos agentes. Otros agentes antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), no han sido más eficaces para el manejo del dolor en pacientes que no están deprimidos⁽⁵³⁾. Por otro lado, en términos generales la eficacia de los agentes antidepresivos para el manejo del dolor se debe a que al mejorar el estado de ánimo mejora la manera como el paciente afronta el dolor.

Por su parte, los inhibidores de la recaptura de serotonina no han mostrado eficacia para el manejo de esta entidad en pacientes sin depresión.

Anticonvulsivantes

Al igual que con los ATC, el uso de los anticonvulsivantes se favorece porque son eficaces para disminuir la sintomatología del dolor neuropático. La carbamacepina fue el primero de los anticonvulsivantes en ser empleado para el manejo del dolor neuropático.

Tratamiento psicológico

Valorar axis 1
Valorar conductas de dolor
Biofeedback, relajación
Conducta cognitiva

Inadecuada respuesta

Incrementar frecuencia e intensidad de terapia

Ergonómicos
Terapia de movimiento
Normalización del uso

Rango de movimiento
Cargas de estrés
Fuerza isotónica
Condición aeróbica
Postura normal

Isométricos
Flexibilidad
Control del edema
Tratamiento de dolor miofacial

Tratamiento del dolor Intervencionista

- Mínima intervención
 - Bloqueo nervioso simpático
 - Bloqueo regional IV
 - Bloqueo nervio somático
- Más invasivo
 - Bloqueo peridural, catéter plexo
 - Neuroestimulación
 - Administración intratecal
 - drogas

Reactivación
Desensibilización

Figura 4. Manejo del SDRC. (Adaptado de Stanton-Hicks y col.).

La gabapentina es un agente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos para el manejo de la neuralgia postherpética. Este fármaco es mejor tolerado que los ADT y ofrece menor interacción medicamentosa respecto a la cabamacepina. Existen evidencias anecdóticas sobre la eficacia de la gabapentina para el manejo del SDRC⁽⁵⁴⁾.

Opiáceos

No hay evidencias sobre la utilidad de los opiáceos para el manejo de SDRC, sin embargo, sí las hay sobre su utilidad para el manejo del dolor neuropático. El uso de opiáceos para el manejo de éste es controvertido, así como para el manejo del dolor crónico. En un estudio aleatorizado se observó reducción significativa del dolor neuropático con el empleo de oxycodona al realizar la comparación con un grupo placebo⁽⁵⁵⁾.

El tramadol también ha sido utilizado en forma satisfactoria para el manejo de la neuropatía diabética⁽⁵⁶⁾ y de la polineuropatía por diferentes etiologías⁽⁵⁷⁾; probablemente su eficacia se deba a su mecanismo dual de acción, tanto como inhibidor de los receptores m como de la recaptura de noradrenalina y serotonina. No hay evidencia sobre la eficacia de la metadona para el manejo del SDRC, sin embargo, existen estudios de casos en los cuales ha sido eficaz para el manejo del dolor neuropático⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Corticosteroides

La utilidad de los corticosteroides radica en que pudieran ser de utilidad para el manejo de las secuelas de la enfermedad de origen inflamatorio⁽⁵²⁾. Christensen y colaboradores demostraron una mejoría significativa del cuadro clínico tras emplear 30 mg de prednisona al día durante 12 semanas⁽⁶¹⁾. Se piensa que la mayor eficacia de los esteroides pudiera obtenerse en etapas iniciales de la enfermedad⁽⁵²⁾, sin embargo, no hay suficiente evidencia para apoyar esta teoría.

Calcitonina

Puede mejorar los cambios motores. En el presente las medidas que se consideran las más efectivas son el control del dolor, movilización y la adición de calcitonina subcutánea o intranasal; la calidad de la respuesta depende de la rapidez del inicio del tratamiento. La calcitonina (100 UI intramuscular diariamente o 200 UI intranasal) es ahora aceptada en muchos países como la droga de elección en SDRC. En pocas semanas mejora el dolor, la capacidad funcional y los cambios vasomotores. Sus efectos adversos son menores, incluyen náusea, somnolencia y enrojecimiento facial.

Agentes tópicos

Cuando fue empleada en concentraciones de 0.25 a 1.25%, la ketamina tópica demostró ser eficaz para disminuir la alodinia y la hiperalgesia en pacientes con SDRC⁽⁶²⁾.

La capsaicina es un agente que ha sido eficaz para el manejo de la hiperalgesia en pacientes con neuralgia postherpética, por lo que pudiera considerarse en caso de presentarse una región de hiperalgesia bien delimitada⁽⁶³⁾.

Manejo intervencionista

Inhibición de la cadena simpática

La inhibición de la cadena simpática empleando anestésicos locales o mediante la simpatectomía química, quirúrgica o por radiofrecuencia, ha sido un método ampliamente difundido para el diagnóstico y manejo del dolor en el SDRC^(64,65); sin embargo, no existe suficiente evidencia sobre la eficacia que estas técnicas pudieran ofrecer para el alivio del dolor a largo plazo. En un análisis sistematizado de los reportes publicados sobre la eficacia de los bloqueos de la cadena simpática en el SDRC, se observó que únicamente experimentaron alivio total del dolor 29% de los pacientes a quienes se les realizó bloqueo, mientras que 32% no presentó ningún tipo de alivio⁽⁶⁶⁾. El problema por el cual estas técnicas no son completamente eficaces es que el dolor por mantenimiento simpático es un componente que se presenta en el SDRC, e incluso algunos pacientes pueden presentar dolor sin que el principal componente de éste sea por mantenimiento simpático⁽⁶⁷⁾.

Neuroestimulación espinal

La neuroestimulación espinal (NEE) es un procedimiento que ha sido descrito desde hace varios años⁽⁶⁸⁾. Sus mecanismos de acción no han sido bien dilucidados, sin embargo, se cree que la estimulación de fibras β en sentido antidrómico a los cordones posteriores inhibe la recepción del estímulo nociceptivo en la sustancia gelatinosa;⁽⁶⁹⁾ por otra parte, también se observa un bloqueo de la transmisión directamente en el tracto espino-talámico, se inhibe el tono simpático y se favorece la inhibición descendente.⁽⁷⁰⁾

La NEE se considera una alternativa para el manejo del SDRC cuando las otras terapias no han sido eficaces⁽⁷¹⁾, sin embargo, la mayoría de los reportes en la literatura son series de casos, estudios retrospectivos y observacionales.

En una revisión sistemática, Grabow y colaboradores⁽⁷²⁾, analizaron 15 artículos sobre NEE y SDRC; entre ellos, sólo había un estudio aleatorizado con controles⁽⁷³⁾. En base a lo analizado y a la naturaleza poco específica de los criterios para valorarla, no se pudo determinar la eficacia real de la

NEE para el SDRC. En los estudios en los que se empleó la escala visual análoga como instrumento de medición y se realizó medición basal y al término del período de seguimiento, se observó que los EVA promedios oscilaban entre 6.7 a 8.3 y 1.3 a 4.5, respectivamente.

Se han reportado beneficios y reducción del dolor en aquellos pacientes a quienes se les realiza estimulación de la corteza cerebral motora⁽²⁸⁾.

Infusiones espinales

El manejo del dolor mediante el uso de la vía espinal ha sido empleado desde ya hace varios años. La administración de fármacos por vía espinal se recomienda en pacientes sometidos a una prueba de NEE sin respuesta favorable⁽⁷⁴⁾. Son pocos los agentes cuyo uso por vía espinal ha sido aceptado⁽⁷⁵⁾; morfina, clonidina, bupivacaína y baclofén pudieran ser útiles para el manejo del SDRC.

La infusión espinal de anestésicos locales ha sido eficaz para el manejo del dolor en pacientes sin respuesta favorable a la terapéutica previa⁽⁷⁶⁾. La clonidina ha sido de utilidad para el manejo del SDRC. La clonidina se une y estimula a los receptores α_2 agonistas en las neuronas presinápticas de las aferentes primarias, así como en las neuronas postsinápticas. De esta forma se disminuye la liberación de norepinefrina⁽⁷⁷⁾. La clonidina, por otra parte, disminuye la concentración de SP en las fibras C; activa la actividad colinérgica en la médula espinal, incrementa la concentración de acetilcolina en el LCR⁽⁷⁸⁾. Por toda esta amplia gama de mecanismos, este fármaco tiene buena actividad analgésica en el SDRC. En pacientes con SDRC, Rauck y colaboradores demostraron una reducción estadísticamente significativa en el EVA y en los parámetros del Cuestionario de Dolor de McGill, cuando se administró clonidina espinal con respecto al placebo⁽⁷⁹⁾.

El baclofén es un análogo del GABA; tradicionalmente ha sido empleado por vía espinal para el manejo de la espasticidad. Sin embargo, en el caso de los pacientes con SDRC el baclofén es útil en el manejo de la distonía⁽⁸⁰⁾ y para disminuir la alodinia⁽⁸¹⁾. Existen reportes que señalan alivio completo del dolor en pacientes con SDRC tras el empleo de ketamina epidural^(82,83), sin embargo, en estos reportes los pacientes se encontraban en tratamiento de rehabilitación, por lo que habría que esperar más estudios para verificar el valor analgésico de la ketamina para este síndrome.

El ziconótido, un bloqueador de los canales de calcio sensibles a voltaje tipo N, ha sido empleado para el manejo del dolor neuropático, sin embargo, se requieren más estudios para justificar su empleo⁽⁸⁴⁾.

Conclusión

El síndrome doloroso regional complejo –el tipo I conocido como distrofia simpático refleja (DSR) y el tipo II como

causalgia– es una de las entidades dolorosas más complicadas dado que involucra a los sistemas sensitivo, motor y autonómico. La entidad genera incapacidad y alteración en la funcionalidad del paciente. Por otra parte, por la mala respuesta al tratamiento crea frustración tanto en el equipo médico como en el enfermo.

Uno de los grandes desafíos con esta entidad es la dificultad diagnóstica. El síndrome doloroso regional complejo, en sus dos variantes, es pobremente entendido y en numerosas ocasiones no reconocido o infradiagnosticado. Por otra parte, también se puede establecer un diagnóstico incorrecto al no considerar diagnósticos diferenciales que pueden presentarse con los cambios relacionados al síndrome. La incapacidad de reconocer los síntomas iniciales y las escasas herramientas diagnósticas con las que se cuenta, conllevan a no realizar el diagnóstico hasta que ha progresado a los últimos estados, lo que provoca que el tratamiento no sea eficaz.

En este síndrome, controvertido desde su nombre hasta su tratamiento, se tiene como objetivo disminuir los niveles de dolor, incrementar la funcionalidad e incorporar al paciente a su actividad productiva.

Referencias

- Hicks M. Complex regional pain syndrome: a new name for reflex sympathetic dystrophy. In: Aronoff GM, editor. Evaluation and treatment of chronic pain. Baltimore MD, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; pp. 191-198.
- Jänig W. CRPS-I and CRPS-II: a strategic view. In: Harden N, Baron R, Jänig W, editors. Complex regional pain syndrome. Progress in pain research and management. Seattle, WA, USA: IASP Press; 2001. pp. 3-15.
- Birklein F, Handwerker O. Síndrome de dolor regional complejo: ¿cómo resolver la complejidad? Rev Soc Esp Dolor 2003;10:32-39.
- Rho R, Brewer R, Lamer T. Complex regional pain syndrome. Mayo Clin Proc 2002;77:174-180.
- Steinbrocker O. The shoulder-hand syndrome in reflex dystrophy of the upper extremity. Ann Intern Med 1948;29:22-52.
- Weiskopf R. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). Anesthesiology 2002;96:1254-1260.
- Stanton-Hicks M, Burton A, Bruhl S. An update interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of an Expert Panel. Pain Practice 2002;1:1-16.
- Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. Pain 1999;80:539-544.
- Plancarte R, Calvillo O. Complex regional pain syndrome type 2 (causalgia) after automated laser discectomy. A case report. Spine 1997;22:459-462.
- Veldman P, Reynan HM, Amtz LE. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 1993;342:1012-1016.
- Lynch ME. Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of the adult and pediatric literature. Pain 1992;49:337-347.
- Harden N. A clinical approach to complex regional pain syndrome. Clin J Pain 2000;16:S26-S32.

13. Oerlemans M, Oostendorp R, de Boo T. Signs and symptoms in complex regional pain syndrome type I/reflex sympathetic dystrophy: judgment of the physician *versus* objective measurement. *Clin J Pain* 1999;15:224-232.
14. Birklein F, Riedl B, Sieweke N. Despite clinical similarities there are significant differences between acute limb trauma and complex regional pain syndromes- analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101:262-269.
15. Appelboom T. Calcitonin in reflex sympathetic dystrophy syndrome and other painful conditions. *Bone* 2002;30:84S-86S.
16. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:213-217.
17. Jahangir M, Alissa A, Bennett G, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2000;88:259-266.
18. Huygen F, de Bruijn A, Klein J. Neuroimmune alterations in the complex regional pain syndrome. *Eur J Pharmacol* 2001;429:101-113.
19. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M. Neurologic findings in complex regional pain syndromes-analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101:262-269.
20. Drummond P, Finch P, Smythe G. Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 1991;114:2025-2035.
21. Galer B, Butler S, Jensen M. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome-I). *J Pain Symptom Manage* 1995;10:385-391.
22. Trigs W, Gold M, Adair J, Heilman K. Motor neglect associated with a discrete parietal lesion. *Neurology* 1994;40:57-61.
23. Butler S. Disuse and CRPS. In: Harden N, Baron R, Jänig W, editors. *Complex regional pain syndrome. Progress in pain research and management.* Seattle, WA, USA: IASP Press; 2001. pp. 141-150.
24. Koerber HR, Mirnics K, Brown PB. Central sprouting and functional plasticity of regenerated primary afferents. *J Neurosci* 1994;80:3655-3671.
25. Ribbers GM, Geurts AC, Stam HJ. Pharmacologic treatment of complex regional pain syndrome I: a conceptual framework. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:141-146.
26. Thimineur M, Sood P, Kravitz E. Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. *Clin J Pain* 1998;14:256-267.
27. Maihöfner C, Handwerker HO, Neudörfer B. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003;61:1707-1715.
28. Díaz-Zuluaga PA, Zea MV, Guevara UM. Resolución de un caso de SDRC con neuroestimulador cortical tipo "Gris". IV Congreso Internacional de la Asociación Mexicana para Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD) y Cuidados Paliativos. Huatulco, Oaxaca, México, 17 a 20 de noviembre, 2000.
29. Bruehl S. Do psychological factors play a role in the onset and maintenance of CRPS-I In: Harden N, Baron R, Jänig W, editors. *Complex regional pain syndrome. Progress in pain research and management.* Seattle, WA, USA: IASP Press; 2001. pp. 279-290.
30. Monti DA, Herring CL, Schwartzman RJ, Marchese M. Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1998;14:295-302.
31. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP. Stressful life events and psychological dysfunction in complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1998;14:143-147.
32. Lembeck F, Holzer P. Substance P as a neurogenic mediator of antidromic vasodilatation and neurogenic plasma extravasation. Naumyn-Schmiedeberg's *Arch Pharmacol* 1979;310:175-183.
33. Brain S, Tippins J, Morris H. Potent vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide in human skin. *J Invest Dermatol* 1986;87:533-536.
34. Coderre T, Basbaun A, Levine J. Neural control of vascular permeability: interactions between primary afferents, mast cells and sympathetic efferents. *J Neurophysiol* 1989;62:48-58.
35. Calixto J, Cabrini D, Ferreira J, Campos M. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000;87:1-5.
36. Nilsson S, Mäepea O. Comparison of the vasodilatory effects of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and peptide HI (PHI) in the rabbit and the cat. *Acta Physiol Scand* 1987;129:17-36.
37. Nichols M, Allen B, Rogers S. Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 1999;286:1558-1561.
38. Khalil Z, Helme R. Serotonin modulates substance P-induced plasma extravasation and vasodilation in rat skin by an action through capsaicin-sensitive primary afferent nerves. *Brain Res* 1990;527:292-298.
39. Phan T, Lafforgue P. Reflex sympathetic dystrophy syndrome and neuromediators. *Joint Bone Spine* 2003;70:12-17.
40. Wilson PR, Low PA, Bedder MD. Diagnostic algorithm for complex regional pain syndrome In: Jänig W, Stanton-Hicks M, editors. *Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal. Progress in pain research and management.* Vol. 6. Seattle, WA, USA: IASP Press; 1996. pp. 93-106.
41. Guzmán M. Distrofia simpático refleja. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:27-40.
42. Kozin F. Painful shoulder and the reflex sympathetic dystrophy syndrome. In: McCarty DJ, Koopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions.* 13th ed. Philadelphia, PA, USA: Lea and Febiger; 1997. pp. 1887-1922.
43. Raja SN, Treede R, Davis KD, Campbell JN. A diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991;74:691-698.
44. Campbell JN, Raja SN, Selig DK, Beizberg AJ. Diagnosis and management of sympathetically maintained pain. In: Fields HD, Leibeskind J, editors. *Progress in pain research and management.* Vol. 1. Seattle, WA, USA: IASP Press; 1994. pp. 85-100.
45. Price D, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglion of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14:216-226.
46. Gulevich SJ, Conwell TD, Lane J. Stress infrared thermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1997;13:50-59.
47. Robaina FJ, Miranda G. Avances en el diagnóstico y tratamiento del dolor de origen simpático. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:390-402.
48. Bruehl S, Lubenow TR, Nath H. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996;12:316-325.
49. Sandroni P, Low PA, Ferrer T, et al. Complex regional pain syndrome I (CRPS I): prospective study and laboratory evaluation. *Clin J Pain* 1998;14:282-9.
50. Verdugo R, Ochoa J. Quantitative somatosensory thermostest. A key method for functional evaluation of small caliber afferent channels. *Brain* 1992;115:893-913.
51. Kozin F, Sojin JS, Ryan LM. Bone scintigraphy. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981;138:437-443.
52. Staton-Hicks M, Baron R, Boas R. Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998;14:155-166.
53. Watson C. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin J Pain* 2000;16(Suppl 2):S49-S55.
54. Mellick G, Melliey L, Mellick L. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:265-266.
55. Watson C, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized controlled trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
56. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Doubled-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.

57. Sindrup S, Adersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia polyneuropathy: a randomized, double blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
58. Garner-Nix J. Oral methadone for managing chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:321-328.
59. Hays H. Use of methadone in treating non cancer pain. *Pain Res Manage* 1999;4:23-27.
60. Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from pain injuries: a case study. *Burns* 2001;27:771-775.
61. Christensen K, Jensen E, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroid. *Acta Chir Scand* 1982;148:653-655.
62. Takahiro U, Toshikazu T, Tetsuya K, et al. Analgesic effects of ketamine ointment in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:524-528.
63. Cheshire WP, Snyder CR. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with topical capsaicin: case report. *Pain* 1990;42:307-311.
64. Wang JK, Keneth AJ, Ilstrup D. Sympathetic blocks for reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1985;23:13-17.
65. Hogan Q, Abram S. Neural blockade for diagnosis and prognosis. A review. *Anesthesiology* 1997;86:216-241.
66. Cepeda MS, Joseph Lau, Carr DB. Defining the therapeutic role of anesthetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18:216-233.
67. Boas R. Sympathetic nerve blocks: in search of a role. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:292-305.
68. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491.
69. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms, a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
70. Krames E. Mechanisms of action of spinal cord stimulation. In: Waldman S, editor. *Interventional pain management*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders Company; 2001. pp. 561-565.
71. Gybels J, Erdine S, Maeyaert J, et al. Neuromodulation of pain. A consensus statement prepared in Brussels, Belgium 16-18 January 1998 by the following Task Force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). *Eur J Pain* 1998;2:203-209.
72. Grabow T, Tella P, Raja S. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. An evidence based medicine review of the literature. *Clin J Pain* 2003;19:371-383.
73. Kelmer MA, Barendese G, van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:618-624.
74. Krames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2002;16:936-949.
75. Bennett G, Burchiel K, Buchser E, et al. Clinical guidelines for intraspinal infusion: Report of an Expert Panel. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:S37-S43.
76. Moufawad S, Malak O, Mekhail N. Epidural infusion of opiates and local anesthetics for complex regional pain syndrome. *Pain Practice* 2002;2:81-86.
77. Kiowki W, Hulthen U, Martin T, Eisenach J. Pharmacology of non opioid analgesic in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:811-817.
78. Martin T, Eisenach J. Pharmacology of non opioid analgesic in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:811-817.
79. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993;79:1163-1169.
80. Van Hilten J, Van de Beek W, Hoff J, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2003;343:625-630.
81. Zúñiga R, Perera S, Abram S. Intrathecal baclofen: a useful agent of well established complex regional pain syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:90-93.
82. Takahashi H, Miyazaki M, Nanbu T, et al. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998;75:391-394.
83. Lin T-C, Wong C-S, Chen F-C, et al. Long-term epidural ketamine, morphine and bupivacaine attenuate reflex sympathetic dystrophy neuralgia. *Can J Anaesth* 1998;45:175-177.
84. Wallace MS. Calcium and sodium channel antagonists for the treatment of pain. *Clin J Pain* 2000;16:S80-S85.

