



Actualizaciones en el abordaje terapéutico en el síndrome de dolor regional complejo

Therapeutic approach in patients with complex regional pain syndrome: an update

M. T. Bovaira Forner¹, C. García Vitoria¹, A. A. Calvo Laffarga¹, J. Desé Alonso¹, G. Tortosa Soriano², V. Bayarri García², O. Alcaina Vimbela², A. Ortega Romero³ y D. Abejón González⁴

¹Unidad de Dolor. Hospital Intermutual de Levante. Sant Antoni de Benaxeve, Valencia, España. ²Servicio de Rehabilitación. Hospital Intermutual de Levante. Sant Antoni de Benaxeve, Valencia, España. ³Unidad de Dolor. Hospital de Asepeyo. Madrid, España. ⁴Unidad de Dolor. Hospitales Quirón. Madrid, España

RESUMEN

Introducción: El síndrome de dolor regional complejo abarca una sintomatología que puede ser autolimitada o terriblemente limitante. Pese al enorme interés que despierta en la comunidad científica, no tenemos claro qué determina su evolución. Actualmente, parece claro que hay que ajustar el tratamiento en base a los mecanismos fisiopatológicos predominantes en cada paciente en función de su estadio evolutivo.

Fisiopatología: Se produce a causa de una compleja combinación de diferentes factores que se inician en el momento del traumatismo y que consisten en sensibilización del sistema nervioso, disfunción del sistema autónomo y cambios inflamatorios. Hay, además, un indudable componente inmunológico, con presencia de autoinmunización, una implicación genética y la constatación de que determinados estados psicológicos parecen influir en la progresión de la enfermedad.

Prevención: Se recomienda la administración de la vitamina C tras traumatismos o cirugías sobre miembros, sobre todo cuando existen factores de riesgo (fracturas distales de radio). Asimismo, hay que incentivar la movilización precoz y tratar los altos niveles de ansiedad para prevenir su desarrollo.

Tratamiento: El tratamiento debe ser precoz, multimodal y coordinado, con el objetivo fundamental no solo de aliviar el dolor, sino de recuperar funcionalmente el miembro afecto. La pieza angular del tratamiento es la rehabilitación. Se debe acompañar de farmacoterapia y

ABSTRACT

Introduction: Complex Regional Pain Syndrome encompasses a symptomatology that can be self-limiting or terribly limiting. Despite the enormous interest it arouses in the scientific community, it is not clear what determines its evolution. Currently, it seems clear that treatment must be adjusted based on the predominant pathophysiological mechanisms in each patient according to its evolutionary stage.

Physiopathology: It is caused by a complex combination of different factors that start at the time of the trauma and consist of sensitization of the nervous system, dysfunction of the autonomic system and inflammatory changes. There is also an undoubted immunological component, with the presence of autoimmunization, genetic involvement and the finding that certain psychological states seem to influence the progression of the disease.

Prevention: The administration of vitamin C is recommended after trauma or surgery on limbs, especially when there are risk factors (distal radius fractures). Also, early mobilization should be encouraged and high levels of anxiety should be treated to prevent its development.

Treatment: Treatment should be early, multimodal and coordinated, with the fundamental objective not only of relieving pain, but also of functionally recovering the affected limb. The cornerstone of treatment is rehabilitation. It should be accompanied by pharmacotherapy and psychological treatment. Within the pharmacotherapy, corticoids (in the most acute phases), bisphosphonates

de tratamiento psicológico. Dentro de la farmacoterapia, tienen especial relevancia los corticoides (en las fases más agudas), los bifosfonatos y los "free-radical scavengers". En fases avanzadas de la enfermedad, la ketamina intravenosa se plantea como una opción terapéutica. Los tratamientos intervencionistas deben considerarse cuando la evolución del síndrome no es óptima, sobre todo los bloqueos simpáticos, en caso de predominio de disfunción simpática, o la neuromodulación, que es la modalidad de tratamiento que mayor evidencia científica presenta.

Conclusiones: En el abordaje de esta compleja patología en la que intervienen múltiples mecanismos que debemos tratar simultáneamente, es necesaria la coordinación entre servicios para su mayor rendimiento, fundamentalmente rehabilitación, unidad del dolor y psicología.

Palabras clave: Síndrome de dolor regional complejo, rehabilitación, farmacoterapia, psicología.

and free-radical scavengers are of special relevance. In advanced stages of the disease, intravenous ketamine is considered as a therapeutic option. Interventional treatments should be considered when the evolution of the syndrome is not optimal, especially sympathetic blocks, in case of predominant sympathetic dysfunction, or neuromodulation, which is the treatment modality with the most scientific evidence.

Conclusions: In the approach to this complex pathology in which multiple mechanisms are involved that we must treat simultaneously, coordination between services is necessary for its greater performance, fundamentally rehabilitation, pain unity and psychology.

Key words: Complex regional pain syndrome, rehabilitation, pharmacotherapy, psychology.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dolor regional complejo, o SDRC, se caracteriza por la aparición de una constelación de síntomas que incluyen dolor crónico persistente, síntomas autonómicos, sensoriales, motores y tróficos tras un traumatismo, y que no son explicables por el mismo [1]. Se produce a causa de una compleja combinación de diferentes factores que se inician en el momento del traumatismo y que consisten en sensibilización del sistema nervioso, disfunción del sistema autónomo y cambios inflamatorios [2].

Su diagnóstico es eminentemente clínico y sigue los denominados criterios de Budapest, adoptados en el 2004, que presentan una alta sensibilidad y han mejorado la especificidad frente a los criterios previos [3]. Consisten en la descripción de 4 categorías de síntomas y signos:

- Sensitivo: alodinia y/o hiperalgesia.
- Vasomotor: asimetría en la temperatura y/o cambios en la coloración de la piel.
- Edema/sudomotor: edema y/o cambios en la sudoración o asimetría en la hiperhidrosis.
- Motor/alteraciones tróficas: disminución del rango de movilidad y/o disfunción motora (debilidad, temblor, distonía) y/o cambios tróficos en piel, uñas y vello.

El diagnóstico de SDRC lo da la presencia de dolor continuo más 1 síntoma o más de 3 de las cuatro categorías, más 1 signo o más de 2 de las 4 categorías, con la exclusión de cualquier otro diagnóstico que justifique la clínica.

Los estudios epidemiológicos determinan una incidencia baja: 5,5 a 26,2 cada 100.000 habitantes [4]. Sin embargo, en el entorno de la patología laboral cobra especial relevancia tanto por su alta incidencia ligada a traumatismos accidentales como por los pobres resultados obtenidos en algunos pacientes. Sin duda, es una de las causas de incapacidad laboral frecuente.

En las "Jornadas de Aprendizaje 360° sobre Dolor Regional Complejo", celebradas en noviembre de 2021

en Valencia (www.sdrc.es), revisamos cada uno de los aspectos de esta enfermedad. Tenemos el compromiso de compartir nuestro aprendizaje y proponer un abordaje terapéutico.

FISIOPATOLOGÍA

Es necesario conocer la fisiopatología de la enfermedad para comprender de qué manera podemos influir en su evolución.

En la cascada de acontecimientos que se suceden tras el evento traumático, tiene un protagonismo inicial el sistema nervioso periférico (SNP), con la persistencia de la inflamación y la consecuente sensibilización de los receptores nerviosos periféricos. La persistencia del dolor y alodinia puede estar mediada por la liberación de diferentes sustancias neuromediadoras e inflamatorias por parte de los nervios periféricos, lo que se conoce como **inflamación neurógena** [5].

La **disfunción del sistema nervioso autónomo** (SNA) tiene igualmente una importante participación, no tanto por el daño directo de las fibras simpáticas, sino porque existen unas interconexiones entre el sistema simpático y las fibras Aδ y C responsables del dolor. Existe un incremento en la expresión de los receptores α1 adrenérgicos en el miembro afecto y, con el tiempo, los terminales nociceptivos acaban desarrollando sensibilidad ante las catecolaminas circulantes [2].

Hay asimismo un indudable componente inmunológico en el desarrollo del SDRC, concretamente un incremento de los neuropéptidos, tales como sustancia P y péptido relacionado genéticamente con la calcitonina (CGRP) que provocan la liberación de citoquinas proinflamatorias: IL 1β, IL 6, y factor de crecimiento tumoral (TNF) que, a su vez, potencian la sensibilización periférica a estímulos nocivos [6]. Este hecho conlleva un incremento de la permeabilidad tisular y vasodilatación que clínicamente se expresa con edema y calor. También existe evidencia de una **autoinmuni-**

zación en el desarrollo del SDRC. Se cree que se forman autoanticuerpos contra las estructuras nerviosas autonómicas, lo que potencia la inflamación y exacerba los síntomas [7].

En las fases más tardías de la enfermedad, el sistema nervioso central (SNC) es el responsable fundamental del mantenimiento del estatus doloroso puesto que, tras ser receptor de repetidas descargas en las astas dorsales medulares, genera pequeños cambios en su respuesta. La sensibilización a nivel de las sinapsis en esa localización puede conducir a hiperalgesia y alodinia. Se conoce además la capacidad del SNC de realizar cambios plásticos con más facilidad que el SNP. En ese sentido, los cambios somatotópicos en la corteza cerebral son notables: en algunos casos, el área de representación cortical de miembros afectos se reduce, lo que facilita su **disfunción motora**, reflejos, mal reconocimiento del propio miembro e incluso anulación (*neglecting*) [8].

La **implicación genética** en el SDRC sigue siendo un objeto de investigación. Se cree que puede haber un nexo familiar que determine el desarrollo de la enfermedad, pero no se conoce un patrón familiar hereditario o un genotipo específico asociado al SDRC [9].

Por último, hay cierta evidencia de que algunos estados psicológicos podrían condicionar el desarrollo de la enfermedad, tales como el **síndrome de estrés post-traumático** [10]. Pero lo que parece más evidente es que el estrés psicológico parece influir en la progresión de la enfermedad. Así, los pacientes con **niveles elevados de ansiedad** o miedo asociado al dolor muestran una evolución peor, y esto guarda relación con la elevación de catecolaminas asociada a la ansiedad, que conlleva un incremento en la sensibilización de los nociceptores. Asimismo, la **catastrofización**, definida como una respuesta psicológica exagerada a un estímulo nocivo, puede tener un impacto significativo en el desarrollo del SDRC, ya que conlleva el incremento de la actividad de citoquinas proinflamatorias en respuesta a estímulos dolorosos [2].

Los cambios fisiopatológicos se traducen en síntomas clínicos diferenciados. En su **fase inicial**, la fisiopatología que domina el cuadro es una reacción inflamatoria postraumática por la activación del sistema inmune, con aparición de enrojecimiento, aumento de coloración y edema. Si el SDRC no mejora en la fase aguda, los síntomas cambian por una serie de modificaciones fisiopatológicas, predominando la sensibilización central nociceptiva y los procesos de reorganización cerebral, mientras que la inflamación se modera. En esta fase, los síntomas predominantes son alteraciones del movimiento, de temperatura corporal, pérdida sensorial, hiperalgesia y desórdenes en la imagen corporal [2]. Por ello, es fundamental iniciar los esfuerzos terapéuticos cuando predomina la fase inflamatoria, en las fases más agudas de la enfermedad.

PREVENCIÓN

No existe la prevención primaria del SDRC en sentido estricto. Existen múltiples trabajos acerca de la administración de la **vitamina C** tras traumatismos o cirugías sobre miembros para prevenir la aparición de SDRC tipo 1 con resultados contradictorios [11-13]. En líneas generales, en las diferentes guías de consenso

sobre el manejo del SDRC se recomienda el uso de la vitamina C oral, como agente antioxidante, basándose en el concepto de que la inflamación local que se produce en el SDRC genera radicales libres de oxígeno. Actúa inhibiendo las cascadas proinflamatorias mediante la disminución de la peroxidación lipídica, proceso por el cual los radicales libres dañan las células del endotelio vascular, que a su vez genera inflamación y microangiopatía. Proporciona electrones en los espacios intra y extracelular, dejando a los radicales libres sin su electrón desapareado, y por tanto inactivos. Dada la ausencia de efectos secundarios observada a las dosis recomendadas se propone la administración diaria de 500 mg de vitamina C durante 45 días tras los traumatismos de las extremidades superiores e inferiores y tras la cirugía ortopédica [11].

Otras recomendaciones propuestas para prevenir la aparición de SDRC se basan en la vigilancia de los factores de alto riesgo y los signos de alarma.

Factores de riesgo

Ciertas lesiones se asocian a una mayor incidencia de desarrollo de SDRC, principalmente las fracturas de las extremidades superiores, en especial las fracturas antebraquiales. Cuando el SDRC se desarrolla en las extremidades inferiores, las lesiones del tobillo y las lesiones intrarticulares pueden incrementar el riesgo del paciente a desarrollarlo. Independientemente del miembro, las fracturas proximales parecen tener una incidencia más baja de la enfermedad, lo que sugiere que los pacientes con lesiones distales son más susceptibles a desarrollar SDRC. La presencia de enfermedades musculoesqueléticas concurrentes, tales como artritis reumatoide, pueden también incrementar el riesgo. También la fibromialgia tiene una fuerte asociación con el diagnóstico de SDRC (riesgo 2,5 veces superior a los controles). Las lesiones de alta energía, fracturas severas y tiempos prolongados de anestesia general para su tratamiento se asocian positivamente con el desarrollo de la enfermedad (curiosamente la duración del tiempo transcurrido para la cirugía bajo anestesia locorregional no muestra una correlación similar). Parece ser que los pacientes con fracturas tratadas quirúrgicamente podrían ser más susceptibles a desarrollar SDRC [1, 14, 15].

Es por todas estas observaciones que, ante determinados pacientes (por ejemplo mujeres de edad avanzada con fracturas del miembro superior), debemos establecer estrategias para que estén vigilados de cerca y la frecuencia de revisiones en consulta sea mayor que en aquellos pacientes sin factores de riesgo asociados.

Signos de alarma

Son fundamentalmente dos:

- **Dolor desproporcionado:** el dolor intenso (EVA > 5) durante la primera semana tras el traumatismo suele ser el primer síntoma que aparece en el establecimiento del SDRC, inicialmente en la localización del traumatismo sufrido para luego avanzar por la extremidad sin distribución dermatómica específica.

La latencia entre el traumatismo y el diagnóstico temprano de SDRC depende del tiempo normal de recuperación desde la lesión: para una fractura no complicada de radio un tiempo de recuperación de 4 a 6 semanas es, en principio, realista; las fracturas complicadas tardan más tiempo en recuperarse. Después de estos plazos puede diagnosticarse el SDRC [2].

Es importante considerar también los traumatismos que no precisan de tratamiento quirúrgico de inicio (esguinces, luxaciones, etc.) en los que hay que tener la misma actitud en lo que al tratamiento del dolor se refiere, pues no son pocos los casos de SDRC en nuestra práctica diaria en la consulta que son desencadenados por este tipo de traumatismos.

Está en nuestra mano el ser exquisitos con el tratamiento del dolor agudo postoperatorio pero no solo durante el ingreso hospitalario, sino a medio plazo.

- **Estrés postraumático elevado:** es fundamental para evitar el desarrollo del SDRC detectar a los pacientes con altos niveles de ansiedad, catastrofismo y estrés postraumático en general, para que cuanto antes sean propuestos para tratamiento psicológico adecuado, dada la relación fisiopatológica que estas condiciones tienen con el desarrollo de dicha enfermedad [2].

Por último, en la prevención tiene enorme importancia la **movilización precoz**. Existen modelos animales que demuestran que la inmovilización no asociada a lesión de un miembro es, *per se*, una fuente de dolor neuropático cronificable, no solamente en la zona inmovilizada sino en su región homónima contralateral. No contentos con ese papel deletéreo del quedarse quieto, cada vez se da más peso científico a la hipótesis de que el movimiento es un agente antiinflamatorio, y esto le da un papel relevante en una patología como el SDRC que apoya parte de su peso en la perpetuación de patrones inflamatorios neurógenos [16]. No mover no es solo no desinflamar, si no que implica cambios estructurales-neuronales.

Es fundamental en el manejo del SDRC desde el mismo momento del diagnóstico descartar cualquier posible causa del mismo que sea reversible y, en el caso de que esta tenga tratamiento quirúrgico, se debe tratar cuanto antes [17].

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser precoz, multimodal y coordinado, con el objetivo fundamental no solo de aliviar el dolor, sino de recuperar funcionalmente el miembro afecto. La pieza angular del tratamiento es la rehabilitación, el resto de las medidas terapéuticas deben ir encaminadas a conseguir una analgesia suficiente para favorecer la rehabilitación, promover la movilidad y disminuir los niveles de ansiedad.

Circuitos de diagnóstico y tratamiento

Si adoptamos una visión general del circuito de un paciente que desarrolla SDRC, podemos ser más eficientes en el diagnóstico y tratamiento del cuadro (Figura 1). Esta visión desde el aire permite dibujar una hoja de ruta que limita las variantes para minimizar errores y pérdidas de un tiempo valioso.

La primera parada en el circuito suele corresponder al médico de atención primaria o al cirujano que realizó la intervención causante y la sigue en consulta, que deben mantenerse alerta por si aparecen signos de alarma. Son indicadores de este estancamiento evolutivo o empeoramiento el dolor persistente de difícil control y los síntomas y signos ya referidos en apartados anteriores. Este profesional debe realizar un diagnóstico diferencial para descartar cualquier otra causa reversible de empeoramiento o complicación (atrapamiento nervioso, fractura no reducida o mal consolidada, etc.).

El primer paso del tratamiento, en cualquier caso, debe ser la rehabilitación para fomentar el movimiento, desensibilizar (o prevenir la sensibilización) el área dolorosa e integrar el miembro afecto en sus actividades cotidianas. La farmacoterapia en el momento agudo, en el que predomina la inflamación y la activación inmunitaria, se debe iniciar entre el primer y tercer mes. Para ello, los pacientes pueden ser tratados conjuntamente con la unidad del dolor que, además, dictará la conveniencia o no de realizar alguna técnica intervencionista. Tal y como se ha descrito anteriormente, el catastrofismo o los niveles altos de ansiedad favorecen una evolución tórpida. Por ello, la incorporación del tratamiento psicológico en el circuito es básico en cualquier fase de la enfermedad.

Engranar este circuito es tarea del equipo multidisciplinar de tratamiento del SDRC y ningún actor es más importante que otro. Corresponde a este grupo facilitar la creación de un flujo de trabajo claro que permita tomar decisiones muy rápidas y ahorrar derivaciones innecesarias, que suelen resultar costosas en tiempo y dinero y abocar al paciente a una evolución desfavorable. En este sentido, apoyamos y promovemos la creación de unidades de tratamiento específico de esta enfermedad en la que cada miembro conozca su papel y el de los demás, obteniendo una visión integral del cuadro, de sus implicaciones en la vida del paciente y de las opciones que se le pueden brindar para apoyarle.

Engranar este circuito es tarea del equipo multidisciplinar de tratamiento del SDRC y ningún actor es más importante que otro. Corresponde a este grupo facilitar la creación de un flujo de trabajo claro que permita tomar decisiones muy rápidas y ahorrar derivaciones innecesarias, que suelen resultar costosas en tiempo y dinero y abocar al paciente a una evolución desfavorable. En este sentido, apoyamos y promovemos la creación de unidades de tratamiento específico de esta enfermedad en la que cada miembro conozca su papel y el de los demás, obteniendo una visión integral del cuadro, de sus implicaciones en la vida del paciente y de las opciones que se le pueden brindar para apoyarle.

Rehabilitación

Como afirma el grupo de anestesia de la Clínica Mayo, “la rehabilitación es la piedra angular y el tratamiento de primera línea para el SDRC”, y añadimos que debe conformar el eje central del tratamiento sobre el que el resto de las disciplinas colaboran para la correcta restauración funcional del paciente [18].

Sabemos que la sintomatología es variable a lo largo del curso del SDRC como resultado de la propia variabilidad de la fisiopatología existente, lo cual imposibilita un enfoque “único para todos” [19]. Pese a ello, existe una evidencia creciente del papel que juega el sistema nervioso central en el desarrollo y mantenimiento del mismo. Los cambios en el procesamiento y la organización cortical pueden conducir al desarrollo de síntomas (alteración de la percepción corporal, incongruencias sensoriales y disfunción motora) que se pueden cronificar y ponen en riesgo la restauración funcional del paciente [20]. Los avances en neurociencia empiezan

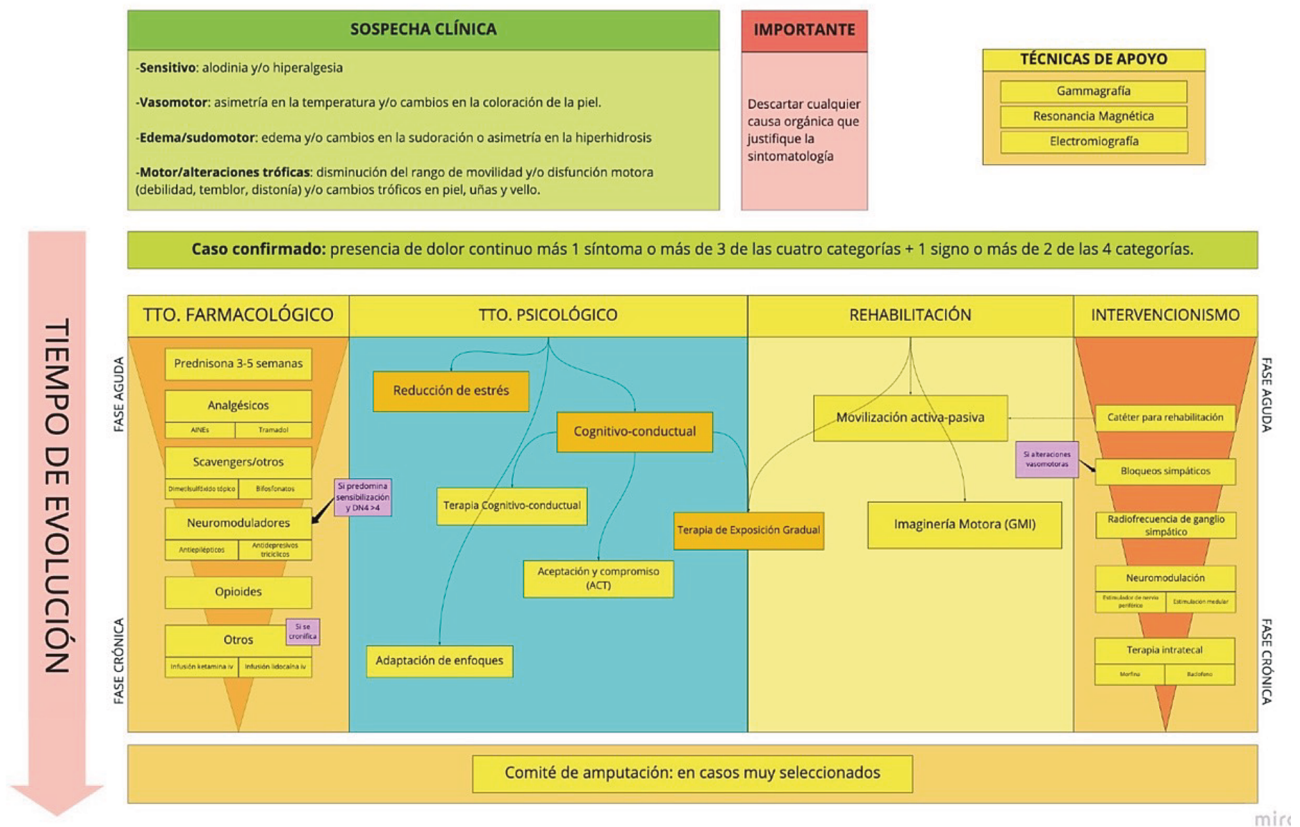


Fig. 1. Circuitos de diagnóstico y tratamiento.

a aplicarse con resultados en la clínica, y las técnicas de rehabilitación centradas en la modulación central (**terapia en espejo, entrenamiento de discriminación táctil [21], imaginería motora, terapia de exposición gradual al dolor y la realidad virtual**) se han mostrado capaces de contrarrestar los cambios plásticos del SNC, el “desuso aprendido” progresivo y la marcada conducta de discapacidad de estos pacientes en sus intentos por evitar el dolor.

Existe consenso en que, para tratar de evitar la cronificación, una intervención terapéutica temprana es fundamental [22], y en que en enfoque debe ser interdisciplinario, sistemático y coordinado. El objetivo ha de ser la restauración funcional, capaz de revertir las alteraciones del sistema nervioso central a largo plazo [23]. Se deben incluir componentes de terapia médica y física, psicológica, recreativa y ocupacional [20].

El “**reestablecimiento de la funcionalidad**” persigue una activación gradual de la corteza sensitivomotora mediante una progresión desde intervenciones suaves hasta el ideal de la rehabilitación completa en todos los aspectos de la vida del paciente [24]. El algoritmo terapéutico propone empezar por terapias enfocadas al trabajo del rango articular, la fuerza y la funcionalidad del miembro afecto, facilitando la tolerancia y adhesión del paciente al tratamiento rehabilitador.

Tradicionalmente se ha considerado que la rehabilitación debía realizarse sin rebasar los límites de tolerancia al dolor del paciente, buscando el “**rango**

feliz” (equilibrio entre el estrés de la inactividad prolongada y el reposo en un extremo y el estrés del ejercicio excesivo en el otro) para ayudarlos a lograr un ritmo de vida más funcional y activo [25]. En los últimos años, la escuela holandesa del dolor ha propuesto una alternativa: la **Pain Exposure Physical Therapy (PEPT)** [26], como un enfoque nuevo y prometedor en pacientes con SDR tipo I. En esta terapia a los pacientes se les instruye sobre que el dolor es una “falsa señal de alarma”, se les explica cuáles son los mecanismos del dolor y cuáles las consecuencias derivadas de evitar a toda costa el dolor. Tras ello, se realiza una exposición directa a estímulos dolorosos (por ejemplo, caminar en pacientes con SDR en miembro inferior) sin medicación analgésica y se les anima a que ignoren su dolor. Esta terapia está guiada por 2 fisioterapeutas durante 5 sesiones que alientan al movimiento con el propósito de que conforme mejor la funcionalidad disminuya el dolor. Ellos registran la actividad con *feedback* positivos. Asimismo, se les instruye a disminuir la alodinia mediante automasajes y se les anima a que fuercen la extremidad en sus actividades diarias. La llave del éxito del PEPT es la motivación interna y la adherencia. No se puede concluir que esta terapia sea claramente mejor que el abordaje tradicional, pero lo que sí está claro es que hay una gran mejora en los rangos de movimiento.

Desde el ámbito de la rehabilitación, son aspectos decisivos a la hora de abordar el SDR:

- Detectar en qué momento evolutivo se encuentra el proceso para tratar de priorizar en las actuaciones terapéuticas. En las personas con SDRC agudo, es la gravedad del dolor la que determina la limitación funcional, no el miedo. Por el contrario, en las personas con SDRC crónico, la nocividad percibida de la actividad se correlaciona más fuerte con la limitación funcional que el impacto de la intensidad del dolor [27].
- Incluir los **aspectos psicosociales** del paciente en la valoración del proceso. El síndrome no solo es biomédicamente multifacético, sino que también contiene con frecuencia componentes psicosociales, objetivos críticos del tratamiento [28].
- Conocer el tipo de residencia del paciente, sus aficiones y motivaciones, su miembro dominante, su profesión, el entorno socio-familiar y laboral, o su nivel de estudios y cultural. Todos estos datos son importantes no solo para tratar de detectar las “yellow flags” que nos orienten hacia posibles factores de cronificación, sino para integrarlos como parte del tratamiento (terapia recreativa y vocacional), de forma que el paciente pueda encontrar satisfacción en actividades recreativas nuevas o previamente perdidas, combata eficazmente la kinesiofobia y promueva un mayor movimiento, restablezca su capacidad y libertad para determinar sus propias elecciones de estilo de vida de ocio, y faciliten un mayor contacto social y su reintroducción a una participación comunitaria estable una vez finalizado el tratamiento.
- Contar con los **terapeutas ocupacionales** (TO) como líderes terapéuticos ideales en el proceso de restauración funcional, ya que están capacitados en los principios biopsicosociales de la enfermedad y son primordiales en la evaluación y el tratamiento funcionales. La función general del TO es guiar al paciente a través de un programa diseñado para minimizar el dolor y la sintomatología acompañante mientras se maximiza el uso funcional de la extremidad [29]. De esta forma, tendrán un papel primordial a la hora de intentar controlar el dolor e incluir el movimiento en los estadios más precoces de la enfermedad a través de las terapias de modulación central [30] (activación de córtex premotor y motor primario) como la imaginación motora, la terapia de espejo o las terapias de desensibilización/discriminación táctil, mientras en los estadios crónicos, de menor expectativa evolutiva, su papel predominante estará centrado en la asimilación para la búsqueda de la mayor funcionalidad posible y en su integración en las actividades básicas de la vida diaria y las de tipo recreativo/vocacional.
- Usar la fisioterapia en las fases más tempranas para mejorar la funcionalidad mediante el trabajo de control del edema y la normalización postural de los movimientos, para progresar e ir introduciendo de forma gradual el trabajo de mejora de la movilidad, la flexibilidad, la propiocepción y la fuerza a través del ejercicio físico activo o activo-asistido.

Tratamiento farmacológico

En el síndrome de dolor regional complejo, donde hay multitud de mecanismos fisiopatológicos que contribu-

yen a la génesis del dolor, es difícil obtener evidencia sobre la eficacia aislada de un solo fármaco. De hecho, la mayoría de los estudios en los que se compara un solo fármaco con placebo o con otro fármaco, no muestran resultados concluyentes.

Por otra parte, parece claro que hay que hay que ajustar el tratamiento en base a los mecanismos fisiopatológicos predominantes en cada paciente en función de su estadio evolutivo [31].

Los objetivos iniciales del tratamiento farmacológico deben ir destinados a disminuir la inflamación, el dolor e intentar mejorar la tolerancia a la rehabilitación. Los fármacos que han demostrado con un alto grado de nivel de evidencia una reducción significativa del dolor empleados en estas fases han sido los **corticoides** [25]. Sin embargo, debido al uso heterogéneo de criterios diagnósticos, criterios de inclusión y diversidad de dosis utilizadas, no hemos podido obtener unas recomendaciones optimizadas para su uso.

La mayor parte de los estudios muestran pautas de prednisona (fármaco más usado en los estudios randomizados) de 4 semanas de duración, o incluso menores, y empiezan a dosis de 60 mg/día con dosis decrecientes cada 1-3 días hasta llegar al cese a la 4.ª semana [32,33]. Las dosis se ajustan en pacientes ancianos, frágiles, diabéticos o hipertensos, con dosis de inicio a 40 mg/día y misma pauta decreciente. Con estas dosis la aparición de efectos secundarios es leve y desaparece tras la finalización del tratamiento. Nuestra propuesta es una pauta de prednisona de 5 semanas de duración con las siguientes dosis diarias decrecientes: primera semana 60 mg/día (20-20-20), 2.ª semana 40 mg/día (20-0-20), 3.ª semana 30 mg/día (15-0-15), 4.ª semana 20 mg día (10-0-10), 5.ª semana 10 mg/día, tras la cual se retira el fármaco.

El otro grupo de fármacos para tratar de manera eficaz la inflamación son los **antinflamatorios no esteroideos** (AINE), que actúan inhibiendo la enzima cicloxigenasa tipos 1 y 2, resultando en una disminución de la producción de prostaglandinas, promotoras de la inflamación. Sin embargo, su uso en este cuadro no ha mostrado ninguna evidencia sobre su eficacia, si bien es cierto que estos estudios fueron realizados con tamaños muestrales pequeños y con resultados poco concluyentes [34,35]. La guía británica recomienda su uso temprano en caso de cirugía para pacientes con SDRC o ante una situación donde sospechemos que el paciente puede desarrollar dicho síndrome tras la cirugía, porque la inflamación y el estrés quirúrgico son factores predisponentes para su aparición (Complex regional pain syndrome in adults UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care, 2018).

El siguiente grupo de fármacos que incluimos durante las fases iniciales son los antioxidantes “**free radical scavengers**”, que actúan disminuyendo los radicales libres y moléculas llamadas especies reactivas de oxígeno, generadas durante la fase inflamatoria y liberadas al espacio extracelular. Estos radicales libres son responsables de destrucción de membranas celulares, alteraciones de DNA, alteraciones de proteínas e inactivación de enzimas, amplificando la inflamación. Dentro de este grupo de fármacos utilizaremos los que han obtenido un nivel de evidencia favorable para su uso, como son el dimetilsulfóxido (DMSO) y la N-acetilcis-

teína (NAC) [36,37]. El DMSO actúa secuestrando e inactivando los radicales OH y desactiva la oxidasa de membrana, disminuyendo así la producción de radicales derivados del superóxido. En España está comercializado como excipiente de otros fármacos, pero no como fármaco único, por lo que su preparación, hasta el momento, debe ser como fórmula magistral. Se aplica 5 veces al día durante el primer mes y luego se reduce a 3 veces al día, hasta un año. La NAC actúa a través del grupo sulfhidrilo libre, que ejercen su efecto sobre los grupos electrofílicos de los radicales oxidantes y también reducen e inactiva a las especies reactivas de oxígeno, provocando un efecto antiinflamatorio. Se ha constatado que tiene mayor efecto usado en la forma o fase fría del SDRC [38], a dosis de 600 mg tres veces al día durante 4 meses.

Durante la última década, el tratamiento con **bifosfonatos** ha ganado peso específico dentro del armamentario farmacológico; el creciente número de metanálisis investigando su rendimiento lo confirma. Varenna y Crotti señalaban algo que se intuía, el papel fundamental del hueso en la patogénesis del SDRC. La eficacia de los bifosfonatos parece ligada a este rol, que se juega fundamentalmente en las etapas más tempranas del desarrollo del cuadro. El hueso puede actuar como fuente de citoquinas inflamatorias tras ser lesionado, directa o indirectamente. Las fibras peptidérgicas que inervan la cortical y médula ósea pueden perpetuar un problema de microvascularización en ese nivel. Las aberraciones en mineralización local, probablemente relacionadas con lo que acabamos de describir, eran tradicionalmente descritas como “patrón moteado” del “síndrome de Südeck” en la radiografía [39]. Los bifosfonatos actuarían regulando la inflamación, inhibiendo el crecimiento y la migración celular en la médula ósea y disminuyendo la acidificación del lecho óseo.

En un metanálisis publicado en el 2017 se analiza la eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento del síndrome. Se revisaron 4 estudios (n = 181) con las siguientes pautas: alendronato oral 40 mg/día durante 8 semanas, pamidronato 60 mg intravenoso en una sola dosis, clodronato intravenoso 300 mg/día durante 10 días y por último neridronato 100 mg intravenoso en cuatro dosis: los días 1, 4, 7 y 10. En todos ellos hubo un descenso del dolor en la escala analógica visual estadísticamente significativa comparado con el placebo a los 30-40 días. Este alivio se mantuvo a los 2-3 meses. Se reportaron algunos efectos adversos leves, como fiebre durante menos de 3 días, intolerancia gástrica, eritema en el lugar de la punción que se resolvió durante los siguientes 2 días, hipocalcemia subclínica y poliartralgia. No se reportaron efectos secundarios graves [40]. Por tanto, se puede concluir que los bifosfonatos reducen el dolor en pacientes con SDRC tipo I. Aquellos pacientes con SDRC que no presentan alteraciones óseas en las pruebas de imagen, que presenten una evolución crónica o una extremidad fría, responden peor a los bifosfonatos [2]. Dada la heterogeneidad de las posologías de los diferentes estudios y de los fármacos disponibles en nuestro medio, proponemos la siguiente pauta: alendronato vía oral 70 mg, 1 comprimido semanal durante 8 semanas tomado en ayunas, con agua, y no ingerir alimentos hasta 30 minutos después de su toma.

Tras haber instaurado la terapia en fases iniciales intentando combatir la inflamación y disminuir el dolor

con los corticoides, *free radical scavengers* bifosfonatos y analgésicos comunes, en la fase de aparición de sensibilización periférica y central emplearemos los antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos y opioides, si el control del dolor no es adecuado.

Para los síntomas derivados de la sensibilización periférica y central recurriremos al grupo de fármacos recomendados para el manejo del dolor neuropático, en el cual disponemos de fármacos de primera, segunda y tercera línea [41]. En los fármacos de primera línea nos encontramos con los **antiepilépticos**. La mayor parte de los estudios en el SDRC con antiepilépticos se han realizado con gabapentina. Los resultados obtenidos solo han logrado tener un efecto leve en cuanto a la reducción del dolor y mejoría del descanso nocturno en algunos pacientes [42]. Otro grupo de fármacos de primera línea son los **antidepresivos tricíclicos**, que han mostrado una eficacia similar a la gabapentina [43]. Actúan inhibiendo la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina pero, debido a la actuación sobre receptores alfaadrenérgicos, histaminérgicos (H1), muscarínicos, N-metilaspártamo y colinérgicos, tienen una elevada presencia de efectos secundarios. Se recomienda su uso con cautela en mayores de 65 años o con insuficiencia cardiaca (puede provocar hipotensión, arritmias, mareos y sedación). En una revisión sistemática publicada recientemente analizan 13 estudios sobre el uso de antidepresivos y antiepilépticos en el SDRC. Consideran que la evidencia es insuficiente para el uso de los gabapentinoides en el dolor asociado a SDRC. Sin embargo, 3 estudios randomizados mostraron que la gabapentina mejoraba significativamente el dolor, mientras que otro estudio se concluía que la amitriptilina es igual de eficaz que la gabapentina. No hay evidencia para la pregabalina [44].

Respecto a los **opioides**, los estudios que demuestran un claro beneficio de su uso para el tratamiento del SDRC son escasos y antiguos; si a esto añadimos la preocupación actual de su uso en pacientes afectados de dolor crónico por la aparición frecuente de efectos secundarios a largo plazo [45,46] e incluso empeoramiento del cuadro, no parecen tener una indicación muy clara [47]. A pesar de esto, la guía británica recomienda el uso precoz de analgésicos que incluyen a la codeína, dihidrocodeína y tramadol en casos de SDRC que requieran cirugía para reducir el dolor relacionado con el trauma y facilitar la rehabilitación precoz (UK guidelines).

La metadona, por su papel de antagonista en el receptor de NMDA [48] y su reducido coste, así como el tramadol por su inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina implicados en la fisiopatología y generación de dolor en este cuadro, podrían ser fármacos a plantearnos en caso de recurrir al uso de opioides para el manejo de estos pacientes, siempre con titulación adecuada y vigilancia estrecha, así como con un plan de preparación para desescalar y retirar en caso de no eficacia.

Un fármaco que ha cobrado mucho interés en estos últimos años en cuadros de dolor crónico es la **nal-trexona** a dosis bajas. No se conoce exactamente su mecanismo de acción: se cree que modula el sistema inmune, reduce la inflamación y estimula la producción de endorfinas endógenas, pero se considera que tiene unas propiedades únicas que específicamente

ayudarían en la fisiopatología del SDRC incluyendo la atenuación de células de la microglía que participan en la transmisión nociceptiva, la reducción de citoquinas proinflamatorias, su función como antagonista del receptor Toll-like 4 (TLR4), así como la estimulación de la producción de endorfinas endógenas [49].

Si pese a toda la farmacología descrita, el dolor persiste y es intenso, siguiendo las recomendaciones de las guías de dolor neuropático nos plantearemos el uso de otros fármacos, como la **ketamina**, tanto por su efecto en los receptores NMDA, como por su efecto modulador en las vías ascendentes y descendentes nociceptivas [50].

La ketamina se une no competitivamente a multitud de receptores y a canales iónicos (α amino 3-hidroxy-5 metil-4-isoxazol, receptores propionato, kainite, γ -aminobutíricos, receptores del Calcio, receptores μ), y su actividad analgésica puede ser derivada también de la inhibición de la enzima inducible óxido nítrico sintetasa [51]. Es metabolizada por CYP3A4, CPYP2B6 y CPY2C9 a norketamina que puede exceder a la ketamina en infusiones prolongadas, contribuyendo a su perfil analgésico [52].

Basándonos en la evidencia actual, para optimizar el tratamiento intravenoso de la ketamina tendríamos en consideración una serie de factores [53]:

- Mantener la duración de la infusión continua el tiempo suficiente que permitan, a nivel logístico, los hospitales donde se aplique.
- Usar dosis de ketamina entre 0,1 y 0,5 mg/kg/h, para evitar dosis excesivas de sedación en la mayoría de los casos. Usar medicación adyuvante como el midazolam para disminuir los efectos psicomiméticos y posiblemente incrementar su efecto analgésico.
- Su uso en infusión continua requiere de una monitorización continua y una estrecha vigilancia de la aparición efectos secundarios, tales como una sedación excesiva, alteraciones cardiovasculares y disforia durante y después de la infusión.

Los estudios observacionales, reportes de casos control y ausencia de estudios randomizados sobre la ketamina, le otorgan una evidencia moderada y, por tanto, un grado de recomendación leve en el SDRC. Hay datos limitados sobre las dosis adecuadas y la duración de su efecto analgésico.

Tratamiento psicológico

Bajo el paraguas del término "factores psicológicos" se resguardan, principalmente, tres bloques conceptuales: los aspectos emocionales de la patología (ansiedad, miedo, depresión, catastrofismo, aversión a la incertidumbre e incluso optimismo), los factores cognitivos (atención y expectativas) y el estrés.

Es cierto que el conocimiento sobre la interacción entre ellos todavía tiene luces y sombras, pero el creciente interés en generar un cuerpo de conocimiento estructurado ha permitido esbozar un mapa de la importancia de la psicología (factores cognitivos y emociones), la biología y el contexto (socioeconómico, accesibilidad a tratamiento y apoyo del entorno). El modelo biopsicosocial, que así se llama, pretende integrarlo todo [54,55].

Podemos partir de un esquema de eventos como respuesta a una lesión que dibuja dos caminos posibles ante la experiencia dolorosa que esta desencadena: un camino en el que la baja sensación de miedo (o la ausencia de este) favorece la confrontación y encamina el proceso hacia la recuperación funcional sin percepción de daño, y otro en el que la tendencia al catastrofismo alimenta una sensación de miedo al movimiento (o kinesofobia) y la percepción de este como algo que predispone a agravar la lesión inicial. En este caso, el paciente tiende a estar hipervigilante, manteniendo actitudes y rutinas de evitación del movimiento o pautas de rehabilitación establecidas y, ante una permanente falta de uso de la extremidad afectada, se siente menos capacitado para llevar una vida plena. Esta sensación de invalidez, en última instancia, favorece la depresión y retroalimenta el bucle del dolor percibido [56].

Hay pruebas establecidas de que, ante la activación continuada por estímulos externos, el fenómeno de auto y heterosensibilización periférica incluye modificación de la cantidad y tipo de receptores periféricos. Este tipo de cambios fenotípicos favorece a su vez la sensibilización central y es relevante en ellos el papel del sistema mesolímbico. En función de si predominan mecanismos de supresión cognitiva del dolor o, por el contrario, se activan vías para la amplificación y aprendizaje emocional, aumentarán las probabilidades de que el paciente tome un camino hacia la recuperación e integración funcional o hacia el abandono y percepción de daño [57].

El papel predictivo de los factores psicológicos en el SDRC ha sido estudiado por varios investigadores sin llegar a conclusiones cristalinas, si bien en algunos estudios se ha apuntado a una relación directa entre la ansiedad (y el síndrome de estrés postraumático) y el desarrollo de cuadros más floridos [58-60].

En cualquier caso, existen diversas estrategias de acercamiento terapéutico al síndrome de dolor regional complejo como fenómeno doloroso motivado por un daño inicial, hablando desde el punto de vista psicológico. La base racional y mecánica de aplicación de estas estrategias difiere ligeramente entre ellas y el papel del equipo clínico es el de encontrar el modelo terapéutico, de entre los disponibles, que encaje mejor con el rasgo y estado psicológico del paciente. No todos los equipos clínicos están entrenados para ofrecer todas las terapias psicológicas y no todas las terapias están cubiertas por el Sistema Nacional de Salud o entran dentro de las posibilidades económicas de quien se haga cargo del tratamiento del paciente.

Podemos agrupar en tres bloques las principales terapias psicológicas. En primer lugar, un acercamiento terapéutico basado en los aspectos cognitivos y conductuales del dolor, que puede y suele ser llevada a cabo por equipos entrenados de psicólogos/as y enfermería. En este bloque se encuentra, lógicamente, la llamada **terapia cognitivo-conductual**, pero también la **terapia de aceptación y compromiso** (*acceptance and commitment therapy*) y la de exposición gradual (o *graded exposure therapy*). En otro bloque hallamos la terapia brindada por psicólogos clínicos entrenados en maniobras de reducción del estrés, como las técnicas basadas en el *mindfulness*. Por último, el abordaje que los neuropsicólogos pueden realizar enfocados a la adaptación del prisma y enfoque de la enfermedad.

La **terapia de exposición gradual a estímulos** tiene un largo recorrido en el campo del tratamiento del dolor de pacientes con importante miedo a la recaída y kinesiophobia. De Jong y cols. propusieron en 2005, en base a ello, adaptar su aplicación y práctica a pacientes con SDRC de tipo I, demostrando su eficacia a la hora de reducir los niveles de dolor reportado en ciertos grupos de pacientes. La hipótesis sobre la que se sustenta es la de que la exposición gradual a estímulos dolorosos activa circuitos corticales, conciliando el desempeño motor del miembro con el *feedback* sensitivo. Habitualmente, en su implementación se pasa por una fase de aprendizaje teórico (que sirve para marcar una hoja de ruta al paciente), una serie de tareas de recogida de información sobre el día a día del paciente (como la realización de fotografías en posturas habituales que el paciente concibe como "arriesgadas") y la puesta en marcha de un plan de exposición a rutinas de ejercicio moderado que contengan esos movimientos durante, al menos, 3 meses [61]. Para su realización, deberemos tener en cuenta los requerimientos económicos, de espacio y logísticos de la terapia. Sin un plan concreto y realista, no es razonable, por ejemplo, pautar una terapia de exposición gradual al dolor.

Por último, es de capital importancia recalcar que la reducción del dolor puede no ser el principal hito perseguido cuando iniciamos una aproximación psicológica hacia el enfermo. Más bien se debería considerar empezar con terapias que se dirijan a hacer sentir mejor al paciente y ayudarlo en su recuperación funcional, siendo, en muchos casos, la reinserción laboral uno de los hitos que agrega varios pequeños hitos y proporciona mejores resultados. Un concepto de valor para el equipo clínico es el de marcar como diana terapéutica el problema concreto intentando evitar acercamientos vagos al problema general: por ejemplo, tratar el estrés de un paciente no estresado consume un valioso tiempo, recursos y moral de equipos y pacientes, condenando el tratamiento general al fracaso.

Así pues, el tratamiento psicológico se reivindica como un pilar terapéutico valioso en el enfoque multidisciplinar del SDRC. Brinda un complemento costo efectivo a la farmacopea de uso habitual cada vez más validado por estudios de investigación básica que evidencian la traducción de la terapia en cambios estructurales y funcionales a nivel del sistema nervioso central de los pacientes. Aplicada como parte de un plan de tratamiento holístico y en etapas tempranas, es definitivamente una faceta del tratamiento que no hay que descuidar.

Tratamiento intervencionista

Son varios los intentos que se han hecho de atajar la progresión del cuadro e intentar que remitan sus síntomas mediante la realización de técnicas más o menos invasivas, indicadas cuando la evolución no es óptima. Para ello contamos con lo siguientes:

1. Bloqueos o radiofrecuencia ganglios simpáticos.

Cuando en la expresión del SDRC existe una evidente disregulación autonómica de la extremidad afecta, los bloqueos simpáticos pueden ser parte importante del tratamiento. La suelta exagerada de catecolaminas y la hiperrespuesta a las mis-

mas contribuye a perpetuar síntomas y signos, incluyendo el aumento de dolor percibido. En este sentido, se recomiendan los bloqueos con anestésico local (y en ocasiones corticoides) a nivel de la cadena simpática paravertebral: ganglio estrellado o del ganglio simpático torácico T2 en el caso del miembro superior y bloqueo simpático lumbar en miembro inferior. Las guías terapéuticas actuales sobre el SDRC limitan el papel de los bloqueos simpáticos a casos seleccionados refractarios al tratamiento farmacológico y rehabilitador. Cuando un bloqueo simpático con anestésico local resulta eficaz (produce una reducción del dolor > 50 % durante un tiempo mayor a la duración de acción del anestésico local empleado), se debe considerar la realización de bloqueos seriados o técnicas denervativas como la radiofrecuencia [62]. La radiofrecuencia sobre estos mismos centros neuronales no ha demostrado ser superior al bloqueo en términos de reducción de dolor y/o síntomas acompañantes [63]. Un probable motivo es la relativa desproporción entre el área de lesión térmica que produce la radiofrecuencia y el tamaño de los ganglios a denervar, además, en el caso de la cadena simpática lumbar, la falta de certeza sobre su posicionamiento con respecto a las vértebras lumbares.

Pese a que existe un claro razonamiento etiológico en la realización de los bloqueos simpáticos (reducir la respuesta aberrante autonómica regional), la evidencia científica sobre su eficacia es limitada. La bibliografía le otorga una eficacia analgésica en un tercio de los pacientes [64,65]. Sin embargo, la última revisión de la Cochrane no encuentra que el bloqueo simpático con anestesia local sea mejor que el placebo en cuanto a reducción del dolor, o que produzca un alivio analgésico adicional cuando se combina con la rehabilitación [66]. Se han definido factores predictivos positivos: asimetría en la temperatura y cambios de coloración [67], y negativos: alodinia e hipoestesia [65].

El uso de la ecografía ha mejorado la precisión del bloqueo de ganglio estrellado, pese a que no suele ser identificable, buscando colocar la punta de la aguja en la zona posterior a la arteria carótida a la altura de C7 (medial a la apófisis transversa de la misma), en vecindad del músculo *longus colli*, separado de esta arteria en su cara anterior por la fascia prevertebral. Respecto a la radiofrecuencia del ganglio, en un artículo que publicamos recientemente creamos un modelo tridimensional del ganglio que tenía en cuenta las estructuras circundantes, objetivamos que, con la aguja (22 G, con punta activa de 5 mm) y los parámetros tradicionales (90° a 80 °C) solo realizarían una denervación efectiva si se abordara el ganglio en el centro, cualquier desplazamiento de 2 mm en cualquiera de los ejes produciría una denervación insuficiente [68]. Por ello, deberíamos rediseñar el procedimiento o bien modificando la aguja o los parámetros, para que sea una técnica más efectiva e igualmente segura. En el bloqueo de ganglio simpático lumbar de las razones de su efecto limitado podría ser la falta

de precisión en su realización bajo control radioscópico, utilizada tradicionalmente, incluso cuando se constata un correcto posicionamiento de la aguja y una buena distribución del contraste. En este sentido, en un estudio preliminar realizado en nuestro centro, pese a una correcta realización de la técnica guiado por fluoroscopia, en un 32 % de los casos (16 de 49) no hubo incremento de temperatura medido por termografía, probablemente debido a una realización subóptima [69]. Por ello, consideramos que la termografía como técnica de control intraprocedimental mejoraría la precisión de la técnica y quizá, su potencial beneficio clínico.

2. Bloqueos intravenosos regionales.

Durante años, estos bloqueos se realizaron sistemáticamente para el tratamiento del SDRC utilizando diferentes sustancias: guanetidina, lidocaína, bretilium, clonidina, reserpina y droperidol. En una revisión sistemática de alta calidad, determinaron que esta técnica tiene una evidencia nivel 2 de falta de eficacia, por lo que se dejó de hacer [24].

3. Otros bloqueos.

– **Bloqueos somáticos periféricos:** la colocación de catéteres en plexos nerviosos para perfusiones mantenidas de anestésicos locales es una opción a considerar cuando en la clínica predomina la rigidez y/o la alodinia/hiperalgia; con ello se facilita la rehabilitación, promoviendo la movilidad tanto pasiva como activa, y las terapias de desensibilización. En la práctica común, para miembro superior los catéteres se colocan a lo largo del plexo braquial, y en miembro inferior a nivel del ciático habitualmente en hueco poplíteo, pero en ocasiones a nivel más proximal o incluso en otros nervios más implicados en la zona álgica (rodilla-nervio femoral). El plexo braquial es un compartimento ideal para el implante de catéteres de larga evolución, ya que es compartimento perivascular bien definido, y los catéteres se pueden mantener 3 o 4 semanas. García-Vitoria y cols. proponen un abordaje del plexo braquial con entrada infraclavicular y, a través del espacio costo-vertebral, se accede a nivel supraclavicular, dejando la punta de la aguja en el "corner pocket" [70].

– **Infusiones epidurales:** cuando la afectación del miembro inferior es más generalizada, se puede utilizar la vía epidural para la administración de fármacos, aunque funcionalmente sea más limitante. Habitualmente se utilizan anestésicos locales, opioides o clonidina. Rauck y cols. hicieron un trabajo en el que compararon la eficacia de la clonidina epidural comparada con placebo durante una media de 43 días, concluyeron que producía un alivio significativo del dolor, ligera sedación y disminución de la presión arterial. Advertían de la alta tasa de infección (31 %), por lo que recomendaban esterilidad estricta [71].

4. Terapias implantables:

– **Neuromodulación.** La neuromodulación constituye una modalidad de tratamiento que ofrece la evidencia científica más importante en el tra-

tamiento del SDRC. El implante de electrodos medulares se inició hace más de 50 años [72] y la evolución de los sistemas y de las diferentes programaciones ha permitido mejorar los resultados en diversas patologías [73-76], principalmente en dolores lumbares y en miembros inferiores postquirúrgicos, en los que ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento convencional y que la reintervención [77,78], aunque en esta patología (el SDRC) no existen tantas referencias como en el caso anterior. A pesar de los diferentes avances tecnológicos y de las diferentes posibilidades de programar que han mejorado los resultados en otras patologías, en el caso del SDRC la mejor referencia y la mejor modalidad terapéutica en la actualidad continúa siendo la estimulación tónica [79] bien realizando la estimulación a nivel medular (SCS), o bien realizando a la estimulación del ganglio de la raíz dorsal (DRGS) que parece ser superior [80] incluso a los resultados obtenidos por Kemler y cols. en la publicación mencionada. El empleo de este tratamiento no solo ha demostrado su eficacia en la mejoría clínica, sino que también ha demostrado ser más costo-efectivo que los tratamientos convencionales empleados en esta patología [81].

Kemler, en un estudio posterior, comparó los resultados de la estimulación medular con la terapia física (tratamiento que ha demostrado ser el más eficaz), aunque en el seguimiento a los 5 años no se obtienen mejores resultados, empleando la estimulación frente a la terapia física. Sin embargo, a pesar de la disminución de la eficacia de SCS con el tiempo, el 95 % de los pacientes con un implante repetirían el tratamiento para obtener el mismo resultado [82]. En una revisión sistemática sobre el empleo de la neuromodulación en este síndrome, la mayor dificultad que aparece es saber la sintomatología específica que mejora en cada paciente individualmente, considerando variables diferentes como: dolor, afectación sensorial, alteraciones motoras, diferencias en la sudoración, afectación vasomotora, alteración del sueño, componentes de función y carga y componente emocional, debido a la sintomatología tan heterogénea de estos pacientes. En esta revisión se concluye, tras analizar 19 estudios entre 1989 y 2005, de los cuales 3 fueron ensayos aleatorizados, que el empleo de la neuromodulación tiene un nivel de evidencia de 1B+ en el alivio del dolor y en la percepción de este según el cuestionario de McGill, que disminuye a un nivel de evidencia 2C+ a los 5 años. El resumen de la evidencia científica se puede ver en la Tabla I [83]. Aunque debido al momento de esta revisión sistemática todos los resultados se han basado en los estudios de Kemler y cols. [79,82], en los últimos años se han realizado un par de trabajos que han apoyado estos resultados de la terapia en el SDRC, uno realizado por Deer y cols. [80] y otro realizado por Canos-Verdecho y cols. [84]. El estudio de Deer y cols. es un estudio multicéntrico,

TABLA I
NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA, DEPENDIENDO DE LA SINTOMATOLOGÍA DEL PACIENTE
CON SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

<i>Sintomatología</i>	<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Conclusiones</i>
Alivio del dolor	1B+	Recomendado
Mejoría del dolor	1B+	Recomendado
Resolución de los signos de CRPS	O	Precisa más estudios
Estatus funcional	2B±	Considerarlo, dependiendo de estudio
Calidad de vida	1B+	Recomendado
Efectos en esfera psicológica	2B±	Considerarlo, dependiendo de estudio
Sueño	O	Precisa más estudios
Requerimientos analgésicos	2C+	Considerarlo, dependiendo de estudio
Grado de satisfacción	1B+	Recomendado

aleatorio, que analizaba los resultados a 3 y 12 meses del implante de electrodos para estimulación de ganglio dorsal de la raíz posterior (DRGS) comparando con la estimulación medular tradicional (SCS). El estudio se realizó en 152 enfermos asignados aleatoriamente a DRGS o SCS tradicional en una proporción de 1:1, con 76 pacientes en cada uno de los grupos. Se analizó como primer objetivo la eficacia y la seguridad del sistema; asimismo valoraron la situación de la parestesia y la calidad de vida. Los resultados del estudio evidenciaron una superioridad en este tipo de estimulación frente a la tradicional: casi todos los pacientes obtuvieron una reducción del dolor 50 % y el 70 % obtuvieron una mejoría 80 %. Cuando se analizó la consistencia de la parestesia en la zona de dolor y se comparó con la SCS, se pudo observar que solo el 5 % de los pacientes que recibieron DRGS percibía la parestesia fuera del área del dolor, frente al 39 % de los pacientes que recibieron tratamiento con SCS. Por último, se observó una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, siendo una opción segura en ambos casos, sin ninguna complicación mayor a nivel neurológico. En esta modalidad de estimulación, que consideramos estimulación tónica con un objetivo diferente al tradicional, existe otro estudio comparativo en el periodo de prueba, realizándose el implante de electrodos a nivel epidural y a nivel de ganglio. Se implantaron los dos sistemas, realizando un periodo de prueba con ambos con un periodo de lavado de 2 días entre ambos sistemas, y el paciente podía elegir cuál prefería como implante definitivo, realizando una comprobación del EVA 3 veces al día [85]. Diez pacientes (83,3 %) prefirieron la estimulación DRGS y tan solo 2 la estimulación SCS. 5 pacientes consideraron los dos tipos de estimulación igual de satisfactorios, aunque al ser preguntados por el tipo de estimulación que querían implantarse 4 eligieron DRGS debido a la mayor precisión

de la estimulación. El mayor problema que tiene este tipo de estimulación son las complicaciones relativas a la migración y fractura de los electrodos una vez implantados [86].

Con respecto a otros tipos de programación, más en concreto en el caso de la alta frecuencia, entendiéndose por esta la aplicación de 10 KHz, existe un estudio prospectivo aleatorizado de casos y controles para evaluar la eficacia del tratamiento con SCS y estimulación de la médula espinal de 10 kHz (SCS de 10 kHz) en pacientes diagnosticados de SDRC tipo I (SDRC) con afectación de miembros superiores [84]. Los pacientes experimentaron una mejora considerable después de SCS, mejores que los publicados en otros estudios. Los resultados obtenidos con SCS de 10 kHz son semejantes a los obtenidos con la SCS en el inicio del tratamiento, aunque con el paso del tiempo los resultados se igualan entre los dos sistemas o incluso se ve una ligera ventaja en la SCS, aunque la estimulación a 10 KHz aporta la ventaja de la ausencia de parestesia.

El tratamiento con SCS parece claro que es uno de los tratamientos más eficaces en el tratamiento del SDRC, aunque el problema que existe con este tipo de terapia es el desarrollo de la tolerancia a largo plazo o bien que el efecto beneficioso de la terapia disminuya con el tiempo, por lo que los últimos estudios han tratado de ver qué tipo de combinación de parámetros podría ser el más adecuado en este tipo de patología. En un estudio multicéntrico, doble ciego aleatorio y cruzado controlado con placebo se emplearon diferentes frecuencias, 40, 500, 1200 Hz, estimulación en ráfaga y placebo durante un periodo de 10 semanas [87]. Se valoró la disminución del dolor mediante el EVA, el cuestionario de dolor de McGill y el porcentaje de mejoría global del paciente de manera que, al finalizar el estudio, el paciente pudiese elegir la programación más adecuada para él. El estudio vuelve a demostrar que la

estimulación convencional es eficaz para el tratamiento de este síndrome, aunque los pacientes eligen el tipo de programación que desean dependiendo de preferencias propias: la falta de parestesia, la latencia en la reprogramación, etc..

- **Terapia intratecal.** Se suele reservar a casos con evolución tórpida, pobre control del dolor y/o fracaso o rechazo de sistemas de neuromodulación. Ha sido menos estudiada que esta última terapia y su uso es menos extendido [25]. Tradicionalmente se ha utilizado morfina, bupivacaína [88] como fármacos únicos o en combinación, y clonidina (en pocos casos), consiguiendo alivio analgésico pero sin intervenir en la progresión de la enfermedad. Es reseñable la capacidad demostrada del baclofeno intratecal de promover cierto decremento del dolor y una mejoría de los síntomas distónicos asociados [89], que sugiere que en la compleja etiología del cuadro subyace algún mecanismo relacionado con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) [potente neurotransmisor central con función inhibitoria]. El baclofén actúa activando los receptores presinápticos β_2 gabaérgicos que inhiben las aferencias sensoriales a las neuronas motoras del asta dorsal, regulando, de esta manera, los síntomas motores asociados al síndrome [90]. Se propone, incluso, que el baclofén intratecal, asociado a la estimulación medular, mejore la respuesta a esta terapia [91].

5. Plasmaféresis. Como ya hemos mencionado, en el SDRC existe un desequilibrio en el sistema inmune, no solo por la aparición de autoanticuerpos, sino por otros factores como un incremento de la actividad cutánea inmune [92] que se traduce en cambios en el grosor de la epidermis; o un proceso inflamatorio mediado por células T, con mayor actividad de las mismas en esta enfermedad [93]. Todo ello convierte al sistema inmune en una posible diana de tratamiento.

En algunos casos seleccionados, refractarios al resto de medidas terapéuticas, es planteable la plasmaféresis, que consiste en un intercambio terapéutico de plasma con la finalidad de depurar la sangre. Se utiliza tratar trastornos inmunológicos y son varios los trabajos que apoyan su uso en el SDRC [94,95], pero siempre en casos desesperados, y nunca como un tratamiento definitivo.

6. Amputación. A menudo, pacientes con SDRC describen la extremidad afectada como si no les perteneciera y expresan un deseo hipotético de amputación, esperando paliar el dolor intenso que padecen. Esta reclamación es más prevalente en aquellos pacientes de larga evolución que padecen dolor refractario a múltiples terapias, con gran discapacidad funcional, asociado edema extremo o infecciones frecuentes. Los equipos clínicos implicados con estos pacientes deben evaluar y consensuar esta opción terapéutica irreversible y drástica.

Si analizamos la experiencia cínica y series de casos no podemos garantizar ni predecir el

resultado de una amputación. Los primeros estudios de Deliessen y cols., de 28 pacientes, mostraron síntomas recurrentes de SDRC en todos los casos, y solo dos pacientes pudieron utilizar la prótesis con éxito [96]. En el reciente estudio de Jan Geertzen y cols., con 53 pacientes, el 75 % de los participantes experimentó una mejora importante en la movilidad y reducción del dolor, aunque una cuarta parte informó deterioros en la esfera psicológica y confianza en sí mismo después de la amputación [97]. El grupo de investigación de Midbari y cols. comparó un grupo de 19 pacientes con SDRC tipo I sometidos a amputación con otro grupo de 19 pacientes de similares características que no fueron amputados, y encontraron que los pacientes amputados experimentaban menos dolor, una mejora en la calidad de vida y una incidencia de dolor de miembro fantasma del 89 %, sin especificar cuándo tuvo lugar la reevaluación postamputación [98].

En una revisión específica sobre la calidad de vida de 11 estudios, y una muestra total de 97 pacientes, a pesar de reflejar porcentajes tras la amputación del 85 % síndrome y dolor miembro fantasma, el 32 % dolor del muñón y un 46 % de recurrencia SDRC, concluyen que un 68 % de los paciente amputados han mejorado en su calidad de vida [99]. Basándonos en estas pequeñas series, médicos y pacientes pueden considerar la amputación como una opción para mejorar la calidad de vida y aliviar el dolor agonizante e insostenible del SDRC severo y resistente, pero debe reconocerse que la evidencia es limitada y que existen riesgos de agravamiento o recurrencia del SDRC, dolor fantasma y consecuencias impredecibles para la posterior rehabilitación del muñón. La reciente guía inglesa sobre el manejo de SDRC establece una serie de recomendaciones para abordar esta difícil decisión de la amputación (UK guidelines):

- a) Tanto en los casos en que un cirujano considere la derivación para una amputación, como cuando dicha derivación sea considerada por otras especialidades, se debe valorar por un equipo multidisciplinario que incluya anestesiólogos, psicólogos, psiquiatras, cirujanos y rehabilitadores con experiencia en el manejo del dolor crónico y SDRC. El objetivo es explorar y reevaluar de manera apropiada las terapias especializadas para afrontar/controlar y neuromodular el dolor, así como su funcionalidad postamputación. El nivel de amputación se basará en criterios clínicos (dolor, alodinia, infección o necrosis) y anatómico-funcionales para el uso de la prótesis.
- b) En esta toma de decisiones sobre la amputación es vital ponderar los factores psicológicos (expectativas poco realistas, trastornos personalidad y mecanismos de afrontamiento negativos) con otros como la resiliencia del paciente y el apoyo familiar como predictores positivos [100].
- c) Se debe informar y documentar una explicación completa de los riesgos asociados con

la amputación, donde se incluyan los posibles problemas que pueden aparecer (desarrollo de dolor en el miembro fantasma, dolor en el muñón, aparición de SDRC en la parte restante de la extremidad, cicatrización problemática o recurrencia de ulceración e infección en el muñón). Los pacientes y sus familias deben ser conscientes de que es poco probable que la amputación resuelva el dolor, que los mismos síntomas de SDRC pueden reaparecer en el muñón o en otra extremidad, y que el uso de prótesis va a implicar un largo trabajo de adaptación tras el cual cabe la posibilidad que no se logre su utilidad funcional.

Recomendaciones para aplicar un tratamiento ajustado al fenotipo del paciente con SDRC

Como ya hemos comentado, es tendencia considerar que el tratamiento debe ajustarse a los síntomas predominantes. Actualmente se cuestiona la existencia de fases, o de tipos de la enfermedad (frío-caliente). Dimova y cols. proponen la asunción de 2 fenotipos clínicos en esta enfermedad: un "fenotipo periférico" en el que predomina el edema, la sudoración y los cambios en color y temperatura, y un "fenotipo central" en el que la clínica predominante incluye alteraciones motoras, alodinia e hipoestesia. Sugieren que los mecanismos fisiopatológicos predominantes que conducen a ellos son la inflamación neurogénica y la reorganización cortical, respectivamente [101]. La pertenencia a uno u otro fenotipo no determina la evolución que va a tener el paciente, pero sí orienta sobre la posibilidad de realizar un enfoque terapéutico diferente.

En base a esto, Huygen propuso realizar un acercamiento terapéutico más personalizado, atendiendo a los mecanismos fisiopatológicos que con más probabilidad actúen en cada paciente y en el momento concreto de su enfermedad. Para ello, este autor propone realizar un fenotipado de la enfermedad. Siguiendo estos preceptos y una vez excluidos otros diagnósticos, deberíamos atender a qué mecanismos están presentes para tomar unas u otras medidas:

- Neuroplasticidad: está presente en todo paciente con SDRC, por lo que el primer paso del tratamiento será la activación/movilización que, como hemos mencionado, tiene propiedades antiinflamatorias, ayuda a reducir el edema y mitiga la sensibilización central y la reorganización cortical.
- Inflamación: para modularla propone la administración de fármacos antiinflamatorios, corticoides en la fase aguda y bifosfonatos, apelando a su efecto antiinflamatorio.
- Dolor/disfunción sensorial: se apoya en el uso de analgésicos o coanalgésicos (como la gabapentina).
- Alteraciones vasomotoras producidas por una disfunción endotelial: Huygen propone aplicar a los pacientes con sintomatología vasomotora terapia con vasodilatadores (óxido nítrico, tadalafil, baclofen intratecal).
- Alteraciones motoras: tratadas con relajantes musculares (clonazepam o toxina botulínica local).
- Factores psicológicos: terapia psicológica.

Si la terapia administrada tiene resultados adecuados, se propone seguir con tratamiento conservador, pero si el resultado no es óptimo, eso debería bastar para pasar a tratamiento intervencionista, fundamentalmente bloqueos simpáticos, sin descartar la necesidad de implantar electrodos para estimulación medular o de ganglio de raíz dorsal e incluso la implantación de sistemas para infusión de baclofen intratecal.

Recomendaciones en pacientes con SDRC sometidos a cirugía

Se recomienda la optimización clínica del miembro afecto previa a la cirugía pero sin demorar la misma en exceso, utilizando las armas terapéuticas de las que para ello disponemos en la actualidad (tratamiento farmacológico y tratamiento intervencionista si se requiere), preconizando el uso de la anestesia locorregional siempre que sea posible, así como controlando de forma exquisita el dolor perioperatorio (uso de bloqueos analgésicos continuos con anestésico local a través de la colocación de catéteres en plexo o tronculares).

Protocolo integrado de atención al paciente con SDRC

- Fase aguda:

- Movilización.
- Corticoides durante 3-5 semanas.
- Bifosfonatos.
- Dimetilsulfóxido tópico.
- Analgésicos si se requieren: paracetamol, tramadol.
- Si predominan:
 - Alteraciones vasomotoras: bloqueos simpáticos.
 - Alteraciones sensoriales: terapia de desensibilización, fármacos: antiepilépticos o antidepressivos tricíclicos.
 - Rigidez: Imaginería motora, a plantear rehabilitación con catéter perineural.
- Si altos niveles de ansiedad o catastrofismo: terapia psicológica de inicio.

- Fase crónica:

- Movilización y terapia ocupacional.
- Terapia psicológica.
- Analgésicos: paracetamol, tramadol.
- Si predomina:
 - Alteraciones vasomotoras: bloqueos simpáticos.
 - Alteraciones sensoriales: antiepilépticos y antidepressivos tricíclicos.
 - Rigidez: rehabilitación con catéter perineural.
 - Si centralización del dolor: perfusión intravenosa de ketamina.
- Si la respuesta a tratamiento no es adecuada: opioides mayores y/o plantear neuroestimulación.
- Si la evolución es tórpida, refractaria a todos los tratamientos aplicados:
 - Baclofen intratecal.
- En casos desesperados:
 - Plasmaféresis.
 - Amputación.

CONCLUSIONES

En el abordaje de esta compleja patología en la que intervienen múltiples mecanismos que debemos tratar simultáneamente, es necesaria la coordinación entre servicios para su mayor rendimiento. El primer paso es crear la alerta tras un traumatismo o cirugía con una evolución complicada. Tras ello, conviene descartar otras causas que justifiquen la clínica y, si se confirma el diagnóstico, no debe tardarse en promover la movilización, iniciar un tratamiento farmacológico con corticoides, bifosfonatos y *free radical scavengers* y atender a cada uno de los mecanismos fisiopatológicos que se desarrollan. La rehabilitación, la farmacoterapia y el tratamiento psicológico son los pilares del tratamiento, pero si la evolución del paciente no es favorable, debemos considerar, desde fases tempranas, las técnicas intervencionistas que hemos descrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Barkley F, Dimova V. Complex regional pain syndrome—up-to-date. *Pain Rep.* 2017;5;2(6):e624. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000624.
- Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *British J Anaesth* 2019;123(2):e424-e433. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.030.
- Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain.* 2010;150(2):268-74. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.030.
- de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain.* 2007;128(1-2):12-20. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.008.
- Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen J. Pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Expert Rev Neuroth.* 2006;6(5):669-81. DOI: 10.1586/14737175.6.5.669.
- Birklein F, Ajit SK, Goebel A, Perez RSGM, Sommer C. Complex regional pain syndrome-phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(5):272-84. DOI: 10.1038/nrneuro.2018.20.
- Blaes F, Schmitz K, Tschernatsch M, Kaps M, Krasenbrink I, Hempelmann G, et al. Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome (M. Sudeck). *Neurology.* 2004;63(9):1734-6. DOI: 10.1212/01.WNL.0000143066.58498.BA.
- Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, Lotze M, Wand BM, Moseley GL, et al. Primary somatosensory cortex function in complex regional pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2013;14(10):1001-18. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.04.001.
- de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MCJM, Marinus J, van den Maagdenberg AMJM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain.* 2009;13(2):171-7. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.04.004.
- Speck V, Schlereth T, Birklein F, Maihofner C. Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS. *Eur J Pain.* 2017;21(3):466-73. DOI: 10.1002/ejp.940.
- Giustra F, Bosco F, Aprato A, Artiaco S, Bistolfi A, Masse A. Vitamin C Could Prevent Complex Regional Pain Syndrome Type I in Trauma and Orthopedic Care? A Systematic Review of the Literature and Current Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021;55(2):139-45. DOI: 10.14744/SEMB.2021.82335.
- Evaniew N, McCarthy C, Kleinlugtenbelt Y V, Ghert M, Bhandari M. Vitamin C to Prevent Complex Regional Pain Syndrome in Patients With Distal Radius Fractures: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Orthop Trauma.* 2015;29(8):e235-41. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000305.
- Aim F, Klouche S, Frison A, Bauer T, Hardy P. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(3):465-70. DOI: 10.1016/j.otsr.2016.12.021.
- Pons T, Shipton EA, Williman J, Mulder RT. Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review. *Anesthesiol Res Pract.* 2015;2015:956539. DOI: 10.1155/2015/956539.
- Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther.* 2021;10(2):875-92. DOI: 10.1007/s40122-021-00279-4.
- Metsios GS, Moe RH, Kitao GD. Exercise and inflammation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(2):101504. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101504.
- Henderson J. Updated guidelines on complex regional pain syndrome in adults. *J Plastic Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72(1):1-3. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.08.017.
- Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR. Complex regional pain syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(2):174-80. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)62332-X.
- Harden RN, Maihofner C, Aboussad E, Vatine JJ, Kirsling A, Perez RSGM, et al. A prospective, multisite, international validation of the Complex Regional Pain Syndrome Severity Score. *Pain.* 2017;158(8):1430-6. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000927.
- Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, Carr DB, Harden RN, Hassenbusch SJ, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract.* 2002;2(1):1-16. DOI: 10.1046/j.1533-2500.2002.02009.x.
- Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Förster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, et al. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol.* 2005;57(3):425-9. DOI: 10.1002/ana.20394.
- Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology.* 2015;84(1):89-96. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001095.
- Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain.* 1992;49(2):221-30. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90145-2.
- Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, de Lange JJ. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(6):511-26. DOI: 10.1016/S0885-3924(01)00282-2.
- Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: Practi-

- cal diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Medicine*. 2013;14(2):180-229. DOI: 10.1111/pme.12033.
26. Barnhoorn KJ, van de Meent H, van Dongen RTM, Klomp FP, Groenewoud H, Samwel H, et al. Pain exposure physical therapy (PEPT) compared to conventional treatment in complex regional pain syndrome type 1: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008283. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008283.
 27. de Jong JR, Vlaeyen JWS, de Gelder JM, Patijn J. Pain-related fear, perceived harmfulness of activities, and functional limitations in complex regional pain syndrome type I. *J Pain*. 2011;12(12):1209-18. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.06.010.
 28. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*. 2002;95(1-2):119-24. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00387-6.
 29. Severens JL, Oerlemans HM, Weegels AJ, van 't Hof MA, Oostendorp RA, Goris RJ. Cost-effectiveness analysis of adjuvant physical or occupational therapy for patients with reflex sympathetic dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(9):1038-43. DOI: 10.1016/S0003-9993(99)90057-6.
 30. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;67(12):2129-34. DOI: 10.1212/01.wnl.0000249112.56935.32.
 31. Gierthmühlen J, Binder A, Baron R. Mechanism-based treatment in complex regional pain syndromes. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(9):518-28. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.140.
 32. Jamroz A, Berger M, Winston P. Prednisone for Acute Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Pain Res Manag*. 2020;2020:8182569. DOI: 10.1155/2020/8182569.
 33. Bianchi C, Rossi S, Turi S, Brambilla A, Felisari G, Mascheri D. Long-term functional outcome measures in corticosteroid-treated complex regional pain syndrome. *Eura Medicophys*. 2006;42(2):103-11.
 34. Breuer AJ, Mainka T, Hansel N, Maier C, Krumova EK. Short-term treatment with parecoxib for complex regional pain syndrome: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Pain Phys*. 2014;17(2):127-37.
 35. Eckmann MS, Ramamurthy S, Griffin JG. Intravenous regional ketorolac and lidocaine in the treatment of complex regional pain syndrome of the lower extremity: a randomized, double-blinded, crossover study. *Clin J Pain*. 2011;27(3):203-6. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181fd5150.
 36. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2010;10:20. DOI: 10.1186/1471-2377-10-20.
 37. Żyluk A, Puchalski P. Effectiveness of complex regional pain syndrome treatment: A systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(3):326-33. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.03.001.
 38. Perez MRSG, Zuurmond AWW, Bezemer DP, Kuik JD, van Loenen CA, de Lange JJ, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain*. 2003;102(3):297-307. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00414-1.
 39. Varenna M, Crotti C. Bisphosphonates in the treatment of complex regional pain syndrome: is bone the main player at early stage of the disease? *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1959-62. DOI: 10.1007/s00296-018-4101-6.
 40. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, Juvin R, Baillet A. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):393-9. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.009.
 41. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy K V, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med*. 2019;20(Suppl 1):S2-12. DOI: 10.1093/pm/pnz075.
 42. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SGM, Kessels AHF, Weber WEJ. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol*. 2004;4:13. DOI: 10.1186/1471-2377-4-13.
 43. Brown S, Johnston B, Amaria K, Watkins J, Campbell F, Pehora C, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain*. 2016;13:156-63. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.05.039.
 44. Javed S, Abdi S. Use of anticonvulsants and antidepressants for treatment of complex regional pain syndrome: a literature review. *Pain Manag*. 2021;11(2):189-99. DOI: 10.2217/pmt-2020-0060.
 45. Brush DE. Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol*. 2012;8(4):387-92. DOI: 10.1007/s13181-012-0260-0.
 46. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):85-92. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006.
 47. Iolascon G, Moretti A. Pharmacotherapeutic options for complex regional pain syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(11):1377-86. DOI: 10.1080/14656566.2019.1612367.
 48. Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett*. 1995;187(3):165-8. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11364-3.
 49. Chopra P, Cooper MS. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) using low dose naltrexone (LDN). *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8(3):470-6.
 50. Niesters M, Khalili-Mahani N, Martini C, Aarts L, van Gerven J, van Buchem MA, et al. Effect of subanesthetic ketamine on intrinsic functional brain connectivity: a placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy male volunteers. *Anesthesiology*. 2012;117(4):868-77. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31826a0db3.
 51. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005;102(1):211-20. DOI: 10.1097/0000542-200501000-00030.
 52. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. 2009;145(3):304-11. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.023.
 53. Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous Ketamine Infusions for Neuropathic Pain Management: A Promising Therapy in Need of Optimization. *Anesth Analg*. 2017;124(2):661-74. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001787.
 54. Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7(5):342-7. DOI: 10.1007/s11926-005-0018-7.

55. Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. 2017;158(Suppl 1):S11-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000775.
56. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9. DOI: 10.1126/science.288.5472.1765.
57. Vachon-Preseuse E, Centeno MV, Ren W, Berger SE, Tétrault P, Ghantous M, et al. The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. *J Dent Res*. 2016;95(6):605-12. DOI: 10.1177/0022034516638027.
58. Beerthuis A, Stronks DL, Huygen FJPM, Passchier J, Klein J, Spijker AV. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1) - a prospective multicenter study. *Europ J Pain*. 2011;15(9):971-5. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.02.008.
59. Dilek B, Yemez B, Kizil R, Kartal E, Gulbahar S, Sari O, et al. Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):915-20. DOI: 10.1007/s00296-010-1714-9.
60. Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, Lee AC, Kydd RR. Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study. *Pain*. 2015;156(11):2310-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000282.
61. de Jong JR, Vlaeyen JWS, Onghena P, Cuyppers C, den Hollander M, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain*. 2005;116(3):264-75. DOI: 10.1016/j.pain.2005.04.019.
62. van Eijs F, Stanton-Hicks M, Van Zundert J, Faber CG, Lubnow TR, Mekhail N, et al. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. *Pain Pract*. 2011;11(1):70-87. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00388.x.
63. Wilkinson HA. Percutaneous radiofrequency upper thoracic sympathectomy. *Neurosurgery*. 1996;38(4):715-25. DOI: 10.1227/00006123-199604000-00017.
64. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: A narrative and systematic review. *Clin J Pain*. 2002;18(4):216-33. DOI: 10.1097/00002508-200207000-00002.
65. Van Eijs F, Geurts J, Van Kleef M, Faber CG, Perez RS, Kessels AGH, et al. Predictors of pain relieving response to sympathetic blockade in complex regional pain syndrome type 1. *Anesthesiology*. 2012;116(1):113-21. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823da45f.
66. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, Carr DB, Birklein F, Stanton TR. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD004598. DOI: 10.1002/14651858.CD004598.pub4.
67. Nelson DV, Stacey BR. Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 2006;22(5):438-42. DOI: 10.1097/O1.aip.0000192515.50955.9f.
68. Irastorza RM, Bovaira M, García-Vitoria C, Muñoz V, Berjano E. Effect of the relative position of electrode and stellate ganglion during thermal radiofrequency ablation: a simulation study. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):1502-11.
69. Cañada-Soriano M, Priego-Quesada JI, Bovaira M, García-Vitoria C, Salvador Palmer R, Cibrián Ortiz de Anda R, et al. Quantitative Analysis of Real-Time Infrared Thermography for the Assessment of Lumbar Sympathetic Blocks: A Preliminary Study. *Sensors (Basel)*. 2021;21(11):3573. DOI: 10.3390/s21113573.
70. García-Vitoria C, Vizuete J, López Navarro AM, Bosch M. Costoclavicular Space: A Reliable Gate for Continuous Regional Anesthesia Catheter Insertion. *Anesthesiology*. 2017;127(4):712. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001724.
71. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*. 1993;79(6):1163-9; discussion 27A. DOI: 10.1097/0000542-199312000-00005.
72. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46(4):489-91. DOI: 10.1213/0000539-196707000-00025.
73. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2015;123(4):851-60. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000774.
74. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results From a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial. *Neurosurgery*. 2016;79(5):667-77. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001418.
75. Deer T, Slavin K V, Amirdeflan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, et al. Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. *Neuromodulation*. 2018;21(1):56-66.
76. Russo M, Cousins MJ, Brooker C, Taylor N, Boesel T, Sullivan R, et al. Effective Relief of Pain and Associated Symptoms With Closed-Loop Spinal Cord Stimulation System: Preliminary Results of the Avalon Study. *Neuromodulation*. 2018;21(1):38-47. DOI: 10.1111/ner.12684.
77. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132(1-2):179-88. DOI: 10.1016/j.pain.2007.07.028.
78. North RB, Kumar K, Wallace MS, Henderson JM, Shipley J, Hernandez J, et al. Spinal cord stimulation versus reoperation in patients with failed back surgery syndrome: an international multicenter randomized controlled trial (EVIDENCE study). *Neuromodulation*. 2011;14(4):330-6. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2011.00371.x.
79. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijkers CP, Furnée CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000;343(9):61-24. DOI: 10.1056/NEJM200008313430904.
80. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdeflan K, Grigsby E, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: A randomized comparative trial. *Pain*. 2017;158(4):669-81. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000814.
81. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment

- of prognostic factors. *Eur J Pain*. 2006;10(2):91-101. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.02.004.
82. Kemler MA, de Vet HCW, Barendse GAM, van den Wildenberg FAJM, van Kleef M. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2008;108(2):292-8. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/2/0292.
 83. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, Azer G, Agarwal P, Bolash R, et al. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract*. 2017;17(4):533-45. DOI: 10.1111/papr.12513.
 84. Canós-Verdecho A, Abejón D, Robledo R, Izquierdo R, Bermejo A, Gallach E, et al. Randomized Prospective Study in Patients With Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Limb With High-Frequency Spinal Cord Stimulation (10-kHz) and Low-Frequency Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. 2021;24(3):448-58. DOI: 10.1111/ner.13358.
 85. van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJPM. Dorsal Column Stimulation vs. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome Confined to the Knee: Patients' Preference Following the Trial Period. *Pain Pract*. 2018;18(1):87-93. DOI: 10.1111/papr.12573.
 86. Chapman KB, Mogilner AY, Yang AH, Yadav A, Patel K V, Lubenow T, et al. Lead migration and fracture rate in dorsal root ganglion stimulation using anchoring and non-anchoring techniques: A multicenter pooled data analysis. *Pain Pract*. 2021;21(8):859-70. DOI: 10.1111/papr.13052.
 87. Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, de Ridder D, Huygen FJPM. Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: A multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial. *Eur J Pain*. 2017;21(3):507-19. DOI: 10.1002/ejp.944.
 88. McRoberts WP, Apostol C, Haleem A. Intrathecal bupivacaine monotherapy with a retrograde catheter for the management of complex regional pain syndrome of the lower extremity. *Pain Physician*. 2016;19(7):E1087-92. DOI: 10.36076/ppj/2016.19.E1087.
 89. Rijn MA van, Munts AG, Marinus J, Voormolen JHC, de Boer KS, Teepe-Twiss IM, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009;143(1-2):41-7. DOI: 10.1016/j.pain.2009.01.014.
 90. van Hilten BJ, van de Beek WJT, Hoff JI, Voormolen JHC, Delhaas EM. Intrathecal Baclofen for the Treatment of Dystonia in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy. *N Engl J Med*. 2000;343(9):625-30. DOI: 10.1056/NEJM200008313430905.
 91. Goto S, Taira T, Horisawa S, Yokote A, Sasaki T, Okada Y. Spinal cord stimulation and intrathecal baclofen therapy: Combined neuromodulation for treatment of advanced complex regional pain syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(6):386-91. DOI: 10.1159/000350022.
 92. Birklein F, Drummond PD, Li W, Schlereth T, Albrecht N, Finch PM, et al. Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *J Pain*. 2014;15(5):485-95. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.01.490.
 93. Bharwani KD, Dirckx M, Stronks DL, Dik WA, Schreurs MWJ, Huygen FJPM. Elevated Plasma Levels of sIL-2R in Complex Regional Pain Syndrome: A Pathogenic Role for T-Lymphocytes? *Mediators Inflamm*. 2017;2017:2764261.
 94. Blaes F, Dharmalingam B, Tschernatsch M, Feustel A, Fritz T, Kohr D, et al. Improvement of complex regional pain syndrome after plasmapheresis. *Eur J Pain*. 2015;19(4):503-7. DOI: 10.1002/ejp.572.
 95. Goebel A, Jones S, Oomman S, Callaghan T, Sprotte G. Treatment of long-standing complex regional pain syndrome with therapeutic plasma exchange: a preliminary case series of patients treated in 2008-2014. *Pain Med*. 2014;15(12):2163-4. DOI: 10.1111/pme.12601.
 96. Dielissen PW, Claassen AT, Veldman PH, Goris RJ. Amputation for reflex sympathetic dystrophy. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77(2):270-3. DOI: 10.1302/0301-620X.77B2.7706345.
 97. Geertzen JHB, Scheper J, Schrier E, Dijkstra PU. Outcomes of amputation due to long-standing therapy-resistant complex regional pain syndrome type I. *J Rehab Med*. 2020;52(8):jrm00087. DOI: 10.2340/16501977-2718.
 98. Midbari A, Suzan E, Eisenberg E, Adler T, Vulfsons S, Melamed E, et al. Amputation in patients with complex regional pain syndrome: A comparative study between amputees and nonamputees with intractable disease. *Bone Joint J*. 2016;98-B(4):548-54. DOI: 10.1302/0301-620X.98B4.36422.
 99. Ayyaswamy B, Saeed B, Anand A, Chan L, Shetty V. Quality of life after amputation in patients with advanced complex regional pain syndrome: A systematic review. *EFORT Open Rev*. 2019;4(9):533-40. DOI: 10.1302/2058-5241.4.190008.
 100. Bodde MI, Schrier E, Krans HK, Geertzen JH, Dijkstra PU. Resilience in patients with amputation because of Complex Regional Pain Syndrome type I. *Disabil Rehab*. 2014;36(10):838-43. DOI: 10.3109/09638288.2013.822023.
 101. Dimova V, Herrnberger MS, Escolano-Lozano F, Rittner HL, Vickova E, Sommer C, et al. Clinical phenotypes and classification algorithm for complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2020;94(4):e357-e367. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008736.