

Síndrome de Dolor Regional Complejo Tipo II Manejo Interdisciplinario

Type II complex regional pain syndrome Multidisciplinary approach

Cid-Jeffs, María Loreto (*)

Resumen

El síndrome de dolor regional complejo tipo II o causalgia es un cuadro que se presenta con dolor intenso y síntomas autonómicos importantes, que alteran la calidad de vida de los pacientes. Sus mecanismos fisiopatológicos todavía están en discusión y la evidencia disponible para su manejo aún es escasa. Actualmente, la tendencia es hacia un manejo interdisciplinario que abarque terapias psicológicas, de rehabilitación, en conjunto con un correcto manejo del dolor.

Palabras clave: dolor neuropático, causalgia, dolor regional complejo, farmacoterapia, interdisciplinario.

Summary

Type II complex regional pain syndrome causes acute pain and autonomous symptoms that alter the patient's quality of life. Discussion with respect to the syndrome physiopathologic mechanisms is still open and available evidence is scarce. The present trend is the multidisciplinary approach with teams using psychological, rehabilitation and pain management therapies.

Key words: neuropathic pain, complex regional pain, drug therapy, multidisciplinary.

Introducción

El término Síndrome de Dolor Regional Complejo (SDRC) es la denominación que actualmente se utiliza para agrupar dos entidades clínicamente similares: la "distrofia simpática refleja", ahora SDRC tipo I, que se caracteriza por dolor, con importante componente simpático; y la "causalgia" o SDRC tipo II, en el que se observa además lesión de nervio.

Ambos cuadros han sido objeto de controversia y constante revisión, ya que su etiopatogenia aun no está del todo esclarecida, y el rol del Sistema Nervioso Simpático pareciera no ser el elemento central, sino uno de múltiples mecanismos causales. El objetivo de esta revisión es presentar las diferentes terapias disponibles para el SDRC tipo II, farmacológicas y no farmacológicas, proponiendo el manejo interdisciplinario como la mejor opción terapéutica actual.

Cuadro clínico

Los criterios diagnósticos propuestos por la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) para SDRC tipo II son (1):

1. Presencia de dolor continuo, alodinia o hiperalgesia, después de una injuria de nervio, no necesariamente limitada a la distribución del nervio lesionado (habitualmente

desproporcionado, en duración, intensidad y distribución, para el evento causal).

2. Evidencia de edema, cambios en flujo sanguíneo de la piel o actividad sudomotora anormal en la región del dolor
3. El diagnóstico debe excluir la presencia de otras condiciones que expliquen el dolor y su disfunción.

El dolor habitualmente es intenso, con carácter neuropático, acompañado de alodinia o hiperalgesia. Se agrega edema de la extremidad comprometida, cambios en la sudoración, temperatura y flujo sanguíneo de la piel del área comprometida. Progresivamente aparecen alteraciones en el trofismo de uñas y pelo, con disminución de los rangos de movimiento y sensación de rigidez y debilidad de la extremidad, asociados a la inmovilización. Se han visto otros trastornos motores asociados como temblores y distonía (2)

Fisiopatología

Este síndrome es frecuentemente causado por daño de un nervio periférico, habitualmente traumático, y principalmente de nervios mayores (mediano, cubital, ciático, tibial).

Se han propuesto múltiples mecanismos que expliquen el origen de este síndrome, pero actualmente su etiología permanece poco clara. Con la injuria de nervio se activan mecanismos periféricos con sensibilización de nociceptores por inflamación neurogénica, con liberación de bradicinina y noradrenalina, con descargas mantenidas de impulsos, que llevan a procesos de sensibilización central, de neuronas de rango dinámico amplio (WDR) del asta dorsal, a través de neurotransmisores excitatorios, explicando el dolor espontáneo mantenido y los fenómenos de hiperalgesia y

* *Neuróloga
Postítulo en Manejo de Dolor
Unidad de Dolor - Hospital Militar.
Unidad de Dolor - Hospital Clínico Universidad de Chile*

alodinia, mediados por mecanorreceptores de bajo umbral. (3,4) Pero el rol del sistema nervioso simpático no está bien definido, con muchas teorías propuestas, especialmente por estudios en animales, pero aún con muchas preguntas que contestar. Se postula que existiría una denervación simpática e hipersensibilidad por denervación en el territorio del nervio lesionado, responsable de los fenómenos autonómicos exagerados, observado en estudios animales, pero que no explican la extensión de los fenómenos autonómicos más allá de este territorio (5). Actualmente, los estudios sobre la relación del dolor y el sistema nervioso simpático orientan hacia una sensibilidad aumentada de los nociceptores a las catecolaminas, que se desarrollaría después de una lesión de nervio, con disminución de la densidad de la innervación simpática. Esto induce en la membrana de las fibras aferentes intactas un "up regulation" de alfa 2 adrenoceptores (6); adquiriendo mayor sensibilidad a las catecolaminas. Lo que podría explicar que el dolor sea mantenido por el simpático. Aunque muchos pacientes no responden a los bloqueos simpáticos y otros pacientes responden con disminución del dolor con placebo (7,8)

Otros factores pueden ser responsables en parte del desarrollo de este cuadro. Un estudio reciente propone una mayor susceptibilidad individual, con hipersensibilidad al dolor y mecanismos inhibitorios disminuidos, que los harían estar en mayor riesgo de desarrollar dolor crónico (9). Otros estudios hablan de una distorsión de la imagen corporal (10) con una percepción aumentada de la extremidad comprometida, por amplificación de ese segmento y reorganización a nivel de la corteza sensitiva (11)

Tratamiento

La evidencia actual disponible para el manejo del dolor crónico benigno apoya un manejo interdisciplinario del paciente; donde se aborde en conjunto los diferentes aspectos que comprometen su calidad de vida.

El síndrome de dolor regional complejo corresponde a un cuadro de dolor crónico benigno, por lo que su enfrentamiento debería ser también multidisciplinario. Un buen manejo del dolor, farmacológico o intervencional, debe realizarse en conjunto con una terapia de rehabilitación, con el objetivo de recuperar la funcionalidad de la extremidad afectada, más un apoyo psicológico adecuado (12). Es importante considerar que el inicio de la terapia debe ser precoz para evitar un mayor compromiso físico y psicosocial, asociado al dolor crónico.

Todo esto requiere de un enfoque interdisciplinario e individualizado, que abarque entonces un manejo fisiátrico, psicológico y analgésico (1,13, 14).

1. Manejo Fisiátrico y Terapia Ocupacional

Existe evidencia que apoya el uso de la terapia física en estos pacientes: estudios pequeños han mostrado resultados positivos con el manejo kinésico y la terapia ocupacional (15). Es importante recordar que cualquier terapia siempre se debe iniciar en conjunto con un buen manejo analgésico (con fármacos o procedimientos intervencionistas),

ya que un paciente con dolor y alodinia no lograra cooperar en forma adecuada al realizar su terapia.

El objetivo del manejo fisiátrico consiste en lograr una recuperación de la funcionalidad de la extremidad comprometida, evitando el desuso y la inmovilización que favorecen el edema, la osteopenia y la rigidez articular.

Se recomienda el inicio de kinesioterapia en forma gradual, con ejercicios pasivos, activos asistidos, suaves y en lenta progresión para evitar el dolor (13). El uso de TENS también podría ser beneficioso, al provocar liberación de opioides endógenos como indica la evidencia actual. Manejo del edema con elevación de la extremidad, masajes, reposo parcial y movilización asistida.

Terapia de desensibilización para la alodinia, con exposición progresiva a diferentes texturas, y baños con contraste de temperatura, que permitan mejorar el estímulo sensorial y modular el procesamiento central alterado (16).

Posteriormente se deben realizar ejercicios de carga y acondicionamiento aeróbico. Mejorar rangos articulares y corregir posiciones viciosas. La terapia ocupacional contribuye a la rehabilitación funcional y al reintegro a las actividades de la vida diaria.

Al evaluar un paciente con SDRC es importante considerar siempre la posibilidad de un síndrome miofascial asociado y realizar el manejo terapéutico de los puntos trigger según sea el caso. Incluso un trabajo reporta éxito con bloqueos de dichos puntos en pacientes que no respondieron a bloqueos simpáticos (17).

2. Manejo psicológico

Tal como se mencionó, estos pacientes pueden tener una percepción aumentada de los estímulos dolorosos y una amplificación de la representación cortical de la extremidad afectada.

Estas alteraciones corporales que aumentan la sensación dolorosa se acompañan muy frecuentemente de trastornos ansiosos, de stress postraumático y depresión, con importante disfunción social y laboral. Esto lleva finalmente a la aparición de conductas de afrontamiento negativas que cronifican el dolor. Se hace indispensable, entonces, una evaluación psiquiátrica y un buen manejo psicológico, como parte de un enfrentamiento integral del paciente.

Técnicas de psicoterapia, terapias de relajación y recreativas y especialmente terapias cognitivo conductuales (18) han mostrado su utilidad en estos pacientes, contribuyendo a mejorar el control del dolor, la ansiedad, los síntomas depresivos, y, por ende, la adherencia al tratamiento (19).

3. Manejo farmacológico

Existen múltiples terapias usadas en el manejo del dolor en estos pacientes, pero pocas han sido evaluadas en estudios controlados y randomizados. Un reciente meta-análisis encontró menos de una docena de trabajos controlados de terapias orales o sistémicas de buena calidad (15,20).

Por lo tanto, la elección de una u otra terapia frecuentemente ha sido empírica, basada en los mecanismos etiopatogénicos propuestos y en la evidencia para el manejo del dolor neuropático de otra

etiología (neuralgia postherpética, polineuropatía diabética) (21,22) La indicación de un fármaco siempre debe ser individualizada y muchas veces se debe considerar el uso de analgesia polimodal, donde la combinación de dos o más fármacos que actúen en diferentes sitios del neuroeje tenga un efecto sinérgico.

3.1. Antidepresivos

Los antidepresivos Tricíclicos, en especial la Amitriptilina (23), han demostrado su eficacia en el dolor neuropático en múltiples estudios, con buen nivel de evidencia (20,21). Su efecto se relaciona con la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y modulación de vías inhibitorias descendentes del dolor. Su principal problema son sus efectos adversos que muchas veces limitan su uso. Aún no existen buenos estudios en SDRC tipo II.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Fluoxetina, Sertralina) han mostrado resultados pobres en dolor neuropático y SDRC (23). Más bien, sus efectos estarían dados por su acción en la mejoría de los trastornos de ánimo de estos pacientes.

Los nuevos antidepresivos, como la venlafaxina, mirtazapina y duloxetina tendrían mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, con estudios pequeños, pero con resultados positivos en dolor neuropático, por lo que podrían ser una buena alternativa. Aunque aún no hay estudios en SDRC II (24).

3.2. Anticonvulsivantes

Son estabilizadores de membrana al bloquear canales de sodio y calcio. Con buena evidencia en el manejo del dolor neuropático (25), los anticonvulsivantes que bloquean canales de sodio como la carbamazepina, la oxcarbamazepina y la lamotrigina, que pueden ser especialmente útiles en el manejo de pacientes con SDRC II. Esto se debe a que la lesión de nervio puede alterar la distribución y expresión de subtipos de canales de sodio en la membrana axonal, y en pacientes donde la principal queja es el dolor de tipo lancinante.

Otros anticonvulsivantes que tendrían mayor efecto en bloquear canales de calcio, como la gabapentina (26) y la pregabalina, han presentado muy buenos resultados en el manejo del dolor neuropático, con buena tolerancia y bajo perfil de efectos adversos, los que deben ser considerados como alternativa terapéutica, aunque aún hay pocos estudios en relación a SDRC.

3.3. Opioides

Son útiles especialmente en etapa aguda, pero actualmente hay evidencia sobre sus efectos positivos en dolor neuropático crónico (27).

Dentro de los opioides destacan el tramadol que, además de actuar sobre receptores opioides mu, puede inhibir la recaptura de serotonina y noradrenalina (28); y la metadona, con analgesia mu, delta y kappa, que bloquearía receptores NMDA y también podría inhibir la recaptura de serotonina y noradrenalina. Existen además estudios en neuralgia postherpética y neuropatía diabética, con buenos resultados con uso de

oxicodona (29) y buprenorfina transdérmica. Los efectos adversos, como las náuseas y la constipación, son los más frecuentes, pero habitualmente pueden ser bien manejados, especialmente con manejo preventivo.

3.4. Corticoides

En una revisión de estudios clínicos controlados en manejo de SDRC (no específicamente tipo II), el uso de corticoterapia oral fue la única terapia efectiva a largo plazo. Pueden ser especialmente útiles en fases precoces de la enfermedad (13,20) Por sus efectos adversos se recomienda terapias de curso corto.

3.5. Calcitonina

La calcitonina es una hormona que regula el metabolismo óseo y los niveles plasmáticos de calcio, con algún efecto analgésico. Los resultados de estudios actuales han sido contradictorios, especialmente en SDRC tipo II (13)

3.6. Bifosfonatos

Son inhibidores de la reabsorción ósea y podrían tener alguna eficacia en SDRC, especialmente tipo I. Hay estudios positivos con pamidronato y alendronato (13,20)

3.7 Terapia tópica

Los parches de lidocaína al 5% ya han sido aprobados para el manejo de la neuralgia postherpética y pueden ser especialmente útiles en el SDRC II para el manejo de la alodinia, al igual que la crema EMLA (mezcla eutética de lidocaína y prilocaína) aplicada sobre la zona de hiperalgesia o alodinia (13). La capsaicina es un derivado del ají y actúa provocando la liberación de sustancia P y, por tanto, depletando las terminales nerviosas periféricas de este neurotransmisor excitatorio. Con algunos reportes positivos sobre su uso en dolor neuropático (30), tiene como efecto adverso provocar dolor urente en la piel al inicio, lo que muchas veces no es tolerado por el paciente y no permite mantener la terapia.

4. Manejo intervencional

Existen muchas técnicas intervencionales que han sido tradicionalmente usadas para el manejo del SDRC, muchas veces como el tratamiento de elección o terapia única. Actualmente con mejores conocimientos de la fisiopatología y del rol de sistema nervioso simpático en este síndrome, su indicación ha sido también reevaluada y son consideradas como una parte del arsenal terapéutico, que pueden facilitar la rehabilitación del paciente.

Los tratamientos disponibles actualmente comprenden bloqueos simpáticos, simpatectomias y técnicas de neuroestimulación.

4.1. Bloqueo del sistema nervioso simpático

Clásicamente usado con fines tanto diagnósticos como terapéuticos, como "gold standard", actualmente se piensa que tendría un rol en determinados pacientes, pero no en todos.

Incluso, su falla de efectividad en ciertos casos ha llevado al concepto de "dolor independiente del simpático", planteado por algunos autores, como una variante del síndrome (31). Los bloqueos de ganglio estrellado para SDRC de extremidad superior o de simpático lumbar para extremidad inferior son los más usados, con pocas complicaciones, por personal experimentado. Otra técnica es el bloqueo regional endovenoso (con anestésicos locales, o bloqueadores ganglionares como la guanetidina o fentolamina), procedimiento más simple pero generalmente con mayores efectos adversos sistémicos, especialmente con guanetidina (32). Lamentablemente, la literatura existente sobre estos procedimientos es bastante pobre, con estudios pequeños o de mala calidad, lo que no ha permitido obtener buena evidencia que respalde su uso (33). Los estudios tampoco han mostrado clara ventaja de un tipo de procedimiento sobre el otro.

Sin embargo, la experiencia clínica avala su uso, en general con buenos resultados. Siendo especialmente útiles en pacientes con síntomas muy severos, donde se ha visto que los bloqueos podrían lograr un periodo libre de dolor que permite el inicio de la terapia física (30).

4.2. Simpatectomía

Esta técnica ha sido usada por largo tiempo basada en la presunción del rol clave del Sistema Nervioso Simpático en el origen y la mantención del dolor. Su efecto en la interrupción de la vía simpática puede ser temporal, con la simpatectomía química (con alcohol o fenol), o más permanente, con cirugía o radiofrecuencia.

Lamentablemente, la evidencia aún es escasa y pobre para apoyar esta técnica, y en algún porcentaje de pacientes se ha visto a largo plazo reaparición o empeoramiento del dolor, al regenerarse la cadena simpática. Además de los efectos secundarios por el procedimiento en sí (34). Por lo tanto, aún faltan estudios controlados y randomizados, con una buena muestra de pacientes, que ayuden a definir su efectividad y su rol actual en la terapia del SDRC II.

4.3. Neuroestimulación

Estimulación de medula espinal: los estudios han mostrado resultados benéficos en SDRC, aunque la mayor parte no sea controlado (35). Este efecto positivo está en relación actualmente con una mejor selección de los pacientes y técnicas más avanzadas. Es un procedimiento reversible y con pocas complicaciones mayores, logrando un 50% de pacientes que responden a largo plazo (1,30). Su mayor limitación es el alto costo del procedimiento, por lo que su indicación habitualmente es en etapa crónica, cuando fallan las terapias farmacológicas y otras técnicas intervencionistas.

Estimulación de nervio periférico: en pacientes con SDRC tipo II, donde existe una lesión de nervio localizada, pareciera ser una opción razonable. Estudios recientes han mostrado resultados positivos, con disminución del dolor y la alodinia a largo plazo, logrando la reinscripción laboral del paciente (1)

Conclusiones

Cuando nos enfrentamos a un paciente con un síndrome de dolor regional complejo, no sólo estamos ante un paciente con dolor severo, sino que además nos enfrentamos a un individuo que probablemente ya no puede realizar actividades de la vida diaria en forma adecuada, con pérdida de la funcionalidad de la extremidad afectada. Esto se traduce en alteración de la autoestima, pérdida de la capacidad laboral y en frecuentes trastornos del ánimo y conductas negativas, que tienden a perpetuar los síntomas, con un importante deterioro de la calidad de vida.

Por esto, parece razonable pensar que la disminución del dolor basado solamente en un determinado fármaco o procedimiento puede ser insuficiente para recuperar a nuestro paciente. Debemos además abordar otros aspectos, en forma precoz y simultánea con el manejo del dolor, con una correcta terapia de rehabilitación kinesiológica, que recupere la funcionalidad de la extremidad comprometida y le permita al paciente reiniciar sus actividades tanto sociales como laborales, en forma conjunta con un apoyo desde el punto de vista psicológico, que lo ayude a enfrentar su enfermedad y maneje eventuales trastornos del ánimo asociados. Podemos decir entonces que aunque la evidencia disponible actualmente para la terapia del SDRC tipo II no siempre nos permite apoyar la efectividad de un tratamiento o procedimiento por sí solo; los resultados sí nos orientan hacia un enfoque interdisciplinario, que maneje en forma integrada los diferentes aspectos del paciente que se ven comprometidos en esta enfermedad y logre recuperar su calidad de vida.

Correspondencia

Dra. María Loreto Cid-Jeffs
(Falta)

Referencias Bibliográficas:

1. Stanton-Hicks M, Burton A, Bruehl S, Carr D, Harden R, Hassenbusch S, et al. An update interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of an expert panel. *Pain Practice* 2005;2 (1):1-16
2. Harden R, Bruehl S. Diagnosis of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006;22(5):415-419.
3. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome (type I, RSD; type II, causalgia): controversies. *Clin J Pain* 2000;13:260-268. Baron R, Levine JD, Fields H.
4. Verdugo R, Cea G, Castillo J. Dolor en neuropatías periféricas. En Paeile C, Bilbeny N, ed. *El dolor*. Editorial Mediterráneo 2005;421-434.
5. Moya M. Síndrome de dolor regional complejo. En Paeile C, Bilbeny N, ed. *El Dolor*. Editorial Mediterráneo 2005; 467-476.
6. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 1999;22:678-695.
7. Verdugo R, Ochoa J. "Sympathetically maintained pain". I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 1994;44:1003-1110.

8. Verdugo R, Campero M, Ochoa J. Phentolamine sympathetic block in painful polyneuropathies II. Further questioning of the concept of "sympathetically maintained pain". *Neurology* 1994;44:1010-1014.
9. Edwards R. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology* 2005;65:437-443.
10. Moseley L. Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2005;65:773.
11. Maihöfner C, Handwerker H, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003;61:1707-1715.
12. Katz B, Scherer S, Gibson S. Multidisciplinary pain management clinics for older people. In *Progress in pain research and management*. Vol 35, ed. Gibson S and Weiner D. IASP Press. 2005.
13. Harden R. Complex regional pain syndrome. *Br J Anaesth* 2001;87:99-106
14. Harden R. Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:S17-S28.
15. Oerlemans H, Oostendorp R, de Boo T, et al. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: Outcome of a prospective randomized controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999;83:77-83.
16. Garrido B. Complex regional pain syndrome. An approach between physiopathology and therapeutics. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:227-234.
17. Yoon S, Lee H, Lim H, Yoon SM, Chang S. Management of CRPS type II unresponsive to sympathetic nerve block with trigger points injection. *The Pain Clinic* 2006;18 (1): 99-102.
18. Morley S, Eccleston c, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80: 1-13.
19. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel H, Dijkstra P. Stressful life events and psychological dysfunction in complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain*.1998;14:143-147.
20. Rowbotham M. Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006;22:425-429.
21. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham M, Allen R, Argoff C, Bennett G, Bushnell M, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2000;36(11):1524-1534.
22. Caviedes B, Herranz J. Advances in physiopathology and the treatment of neuropathic pain. *Rev Neurol* 2002;35:1037-1048.
23. Mitchell M, Lynch S, Muir J, Shoaf S, Smoller B, Dubner R. Effects of Desipramine, Amitriptyline and Fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-1256.
24. Sindrup S, Bach F, Madsen C, Gram L, Jensen T. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy. *Neurology* 2003;60:1284-1289.
25. Backonja M. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59 (Suppl 2):S14-S17.
26. Caviedes B, Herranz J. Use of antiepileptic drugs in non-epileptic disorders. *Rev Neurol* 2001;33(3):241-249.
27. Rowbotham M, Twilling L, Davies P, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-1232.
28. Dühmke R, Cornblath D, Holligshead J. Tramadol for neuropathic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004. Issue 2.
29. Gimbel J, Richards P, Portenoy R. Controlled-release Oxycodone for pain in diabetic neuropathic.
30. Torres L, Pernia A, Calderón E, Martínez J, Aragón F, Martínez E. Capsaicin for the management of diabetic neuropathy. *Rev Soc Esp Dolor* 2003;10:113-115.
31. Nelson D, Stacey B. Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006;22:438-442.
32. Rabah E. Therapeutic blockades in maintained pain for the sympathetic nervous system. *Boletín El Dolor* 2004;13:10-16.
33. Cepeda M, Carr D, Lau J. Local anesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome (systematic review). *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 (4).
34. Mailis-Gagnon A, Furlan A. Sympathectomy for neuropathic pain (systematic review). *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 (4).
35. Mailis-Gagnon A, Furlan A, Sandoval JA, Taylor R. Spinal cord stimulation for chronic pain (systematic review). *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 (4).
36. Birklein F, Handwerker H. Complex regional pain syndrome: how to resolve the complexity? *Pain* 2001;94:1-6.