

SÍNDROME DOLOROSO REGIONAL COMPLEJO: FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA Y MANEJO

COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND MANAGEMENT

Juan Raúl Brin

Estudiante de XII semestre de la carrera de doctor en Medicina, Universidad de Panamá.

Asesor: Dr. Ariel Saldaña

Doctor en Medicina, especialista en Ortopedia, Hospital Santo Tomás

RESUMEN

El síndrome doloroso regional complejo es actualmente una entidad poco comprendida en cuanto a su origen y mecanismo de producción. Los síntomas suelen ser sumamente intensos y afectan profundamente la calidad de vida de los sujetos que lo padecen. Esta revisión busca resumir los conceptos más recientes en cuanto a posibles mecanismos fisiopatológicos de producción, manifestaciones clínicas y modalidades de tratamiento.

Palabras claves: síndromes dolorosos regionales complejos, distrofia simpática refleja, hiperestesia, dolor

ABSTRACT

Complex regional pain syndrome is currently a poorly understood entity regarding its cause and initiating mechanisms. Symptoms are usually very intense and profoundly affect the quality of life of people who suffer from the disease. This review article will summarize recent concepts in possible physiopathological mechanisms of origin, clinical manifestations, and modes of treatment.

Keywords: complex regional pain syndromes, reflex sympathetic dystrophy, hyperesthesia, pain

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) es un cuadro de dolor intenso y localizado sin una causa fisiopatológica bien definida, que ocurre después de un evento aparentemente menor: traumatismo leve, fractura, esguince o cirugía.^{1,2} Si no se puede confirmar clínicamente que existe una lesión nerviosa bien establecida, el cuadro se cataloga como SDRC tipo I, antiguamente conocido como distrofia simpática refleja; en caso contrario, se considera un SDRC tipo II o, como era llamado anteriormente, causalgia. Excluyendo esta diferencia, las manifestaciones de ambos tipos son idénticas. De estos, el tipo I es el más común.^{3,4}

El SDRC ocurre principalmente en adultos de edad media, con frecuencia entre las edades de 36 a 42 años y con mayor frecuencia en mujeres.^{1,2}

¿POR QUÉ SE PRODUCE?

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se produce un SDRC no han sido aclarados por completo, y existen varias hipótesis que intentan explicar su origen.^{2,5} Dos de las teorías más sustentadas son la inflamatoria y la central, las cuales se discuten a continuación.

Inflamatoria: un cuadro inflamatorio persistente con recuperación incompleta, en particular del sistema nervioso periférico, podría hacer que las neuronas se volvieran más sensibles ante estímulos simpáticos (catecolaminas y nervios simpáticos eferentes).^{3,6,7} Hay evidencia que durante las primeras fases del SDRC ocurre un mayor acúmulo de leucocitos en el área afectada, junto a la aparición de mediadores inflamatorios locales tales como el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6, los cuales provocan la posterior liberación de neuropéptidos como el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P.⁸⁻¹¹ La presencia de estos péptidos en los tejidos periféricos contribuye a la inflamación neurogénica y a otros fenómenos como la hiperhidrosis focalizada, vasodilatación regional y aumento en la temperatura de la piel. Estos mediadores permanecen más concentrados en el área afectada hasta como mínimo un año después de la aparición del síndrome.^{10,12} Estudios en animales han sugerido que cuadros inflamatorios persistentes, tales como un traumatismo exagerado de tejidos blandos, inducen de forma aguda algunos síntomas consistentes con SDRC tipo I.⁶ Algunos estudios orientan incluso hacia la posibilidad de que el SDRC tenga algún componente de autoinmunidad.

Se han reportado asociaciones entre el SDRC y los alelos DQ1, DR13 y las regiones centroméricas del antígeno leucocitario humano y anticuerpos contra estructuras del sistema nervioso autónomo, con cambios reactivos neuronales.^{13,14}

Central: anormalidades funcionales a nivel cerebral podrían sugerir que el SDRC tiene un origen en el bulbo raquídeo, tálamo o corteza. En la corteza cerebral sensorial primaria y secundaria ocurre reorganización del homúnculo para la región afectada, provocando diferentes grados de asimetría y disminución del tamaño de esta área en comparación con el hemisferio contralateral.^{15,16} Esta reorganización es proporcional a la intensidad del dolor. Paradójicamente, se ha observado también que los pacientes con SDRC y alodinia activan redes neuronales complejas ante un estímulo doloroso; estas redes incluyen la corteza somatosensorial primaria contralateral a la lesión, la corteza somatosensorial secundaria bilateral, corteza motora contralateral, corteza frontal y parietal de forma difusa, la ínsula y la circunvolución del cíngulo.¹⁷ Hay un aumento de la captación de glucosa de forma bilateral en los pacientes con SDRC para estas y otras áreas excepto en la corteza motora, donde ocurre una disminución de la captación de glucosa.¹⁸ El tálamo puede presentar anormalidades funcionales; un estudio encontró alteraciones sensoriales sobre la piel de la frente de pacientes con SDRC en una de las extremidades, en particular en aquellos que tenían una disminución en la discriminación táctil sobre el área afectada.¹⁹ Varios estudios han encontrado que además existe una disfunción dinámica y estructural de neuronas propagadoras de dolor central, mediadas por receptores de N-metil D-aspartato (NMDA). Esto conlleva a una sensibilización persistente en estas neuronas, las cuales se vuelven más susceptibles a la acción de fibras periféricas pequeñas tipo C y Aδ (no mielinizadas y escasamente mielinizadas, respectivamente), lo cual provoca entre otras cosas cambios en la distribución topográfica del dolor central, dolor espontáneo y disfunción autonómica.^{3,20}

Independientemente del mecanismo de origen, es aceptado que una lesión de nervio periférico puede provocar un SDRC tipo II, mientras que

las lesiones de tejidos blandos tales como traumatismos y cirugías menores o inmovilización prolongada pueden provocar un SDRC tipo I.⁴ Se ha demostrado una disminución en el número de fibras nerviosas pequeñas tipo C y Aδ en el área afectada en comparación con otras áreas de la piel en los mismos pacientes, junto a un incremento en el número de fibras nerviosas estructuralmente anormales.^{3,4} Esto podría sugerir que el SDRC tipo I y tipo II comparten un mecanismo fisiopatológico común de daño neurológico periférico de pequeño y gran calibre, respectivamente.²¹ En un estudio histopatológico de dos pacientes con SDRC tipo I también pudieron observarse déficit e irregularidades en la inervación de la epidermis, dermis superior, folículos pilosos y glándulas sudoríparas, ya sea por disminución de la cantidad de fibras nerviosas o por la presencia de fibras bioquímicamente anómalas. En este mismo estudio se aprecia una disminución de neuronas que expresan CGRP en toda el área afectada.⁴ Es probable que, más que deberse a una hipótesis única, el SDRC se manifieste después de que ocurran cambios en varios niveles, periféricos y centrales.^{2,5}

¿CÓMO SE PRESENTA?

La principal manifestación es dolor sumamente intenso y constante, el cual se caracteriza por ser profundo, urente, ardoroso o mal definido.^{1,4} Se encuentra localizado en una sola región del cuerpo, generalmente las extremidades, aunque puede "migrar" dentro de la misma extremidad o incluso a otras extremidades.²² Otros síntomas incluyen alodinia; hiperestesia e hiperalgesia; edema y anormalidades autonómicas, entre las cuales se encuentran anormalidades de la temperatura, sudoración y vasomotoras; cambios de color de la piel, y cambios tróficos (ver Tabla N° 1).^{1,3,23,24} Los cambios de temperatura en la piel pueden dividirse en tres grupos; "tibio", "intermedio" y "frio". Estos grupos se correlacionan con el tiempo de evolución del SDRC, de manera que en etapas tempranas la temperatura de la piel sobre el área afectada será mayor que en la piel no afectada, y viceversa para las etapas tardías.²⁵ En algunas ocasiones, pueden existir también falta de coordinación, mioclonías, distonía y temblores.²² Estos síntomas pueden

Tabla N° 1. Manifestaciones clínicas del síndrome doloroso regional complejo, según frecuencia de la presentación del signo y síntoma.

Manifestación	Signo (%)	Síntoma (%)
Alodinia	74	-
Limitación del movimiento	70	80
Cambios de coloración	66	87
Hiperalgnesia	63	-
Asimetría de temperatura	56	79
Edema	56	80
Debilidad	56	75
Cambios de sudoración	24	53
Cambios tróficos cutáneos	20	24
Distonia	14	20
Cambios ungueales	9	21
Cambios en el cabello	9	19
Temblores	9	24
Hiperestesia	-	65
Dolor quemante	-	81

Fuente: Quisel A, Gill JM, Witherell P. Complex regional pain syndrome underdiagnosed. *J Fam Pract.* 2005 Jun;54(6):524-32.

empeorar ante condiciones ambientales (frío, humedad, ventiscas, presión ambiental) o síquicas (estrés, ansiedad, entre otras).⁴

El SDRC debe sospecharse en cualquier paciente que tenga dolor días o semanas luego de una inmovilización prolongada o intervención quirúrgica, que éste aparente ser mucho mayor que el esperado para el tipo de lesión, que el dolor no siga una distribución típica para algún nervio o dermatoma y que el mismo no haya mejorado con el tiempo de forma adecuada, tomando en consideración al paciente y su lesión de fondo.^{3,7,24} Luego de nueve semanas de ocurrida una lesión, la aparición del SDRC es improbable.²⁴ Vale la pena mencionar que algunos eventos graves tales como infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular, quemaduras, congelamiento, neoplasias malignas y otros pueden desencadenar un SDRC por diferentes mecanismos (inmovilización, síndromes paraneoplásicos, etc.). En el 35 % de las ocasiones, la causa es desconocida.²¹

¿CÓMO SE CONFIRMA LA SOSPECHA?

No existe un consenso en cuanto a los criterios de clasificación del SDRC, y no existe una prueba

confirmatoria única.^{24,25} Existen tres grupos de criterios diagnósticos para el SDRC: aquellos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), los criterios de Veldmann y los criterios de Bruehl (ver Tabla N° 2).

Tabla N° 2.

Criterios de Bruehl para el diagnóstico de SDRC

1. Dolor persistente, desproporcionado al estímulo que lo provoca
2. Por lo menos un síntoma de cada una de las siguientes categorías:
 - a. sensorial: hiperestesia
 - b. vasomotor: asimetría de temperatura, asimetría de color de la piel, cambios de color de la piel
 - c. sudomotor/edema: edema, asimetría de sudoración, cambios en el patrón de sudoración
 - d. motor/trófico: rango de movimiento disminuido, disfunción motora (debilidad, temblor, distonía), cambios tróficos (piel, cabello, uñas)
3. Por lo menos un signo de cada una de las siguientes categorías:
 - a. sensorial: hiperalgnesia o alodinia
 - b. vasomotor: asimetría de temperatura, asimetría de color de la piel, cambios de color de la piel
 - c. sudomotor/edema: edema, asimetría de sudoración, cambios en el patrón de sudoración
 - d. motor/trófico: rango de movimiento disminuido, disfunción motora (debilidad, temblor, distonía), cambios tróficos (piel, cabello, uñas)

Fuente: Quisel A, Gill JM, Witherell P. Complex regional pain syndrome underdiagnosed. *J Fam Pract.* 2005 Jun;54(6):524-32.

Las pruebas confirmatorias actuales no son confiables. Los resultados de estas pruebas pueden depender de factores tan variados como el estado de relajación del individuo afectado, la hora del día, la temperatura ambiental y corporal y la forma como se colocan los instrumentos en el cuerpo. El bloqueo simpático diagnóstico no se considera una técnica adecuada para diagnosticar el SDRC debido a su baja especificidad y sensibilidad, y las pruebas radiográficas tampoco son específicas o no se ha llegado a un consenso definitivo en cuanto a su interpretación.²⁴ No se detectan cambios en estudios electromiográficos o de conducción nerviosa.³

El diagnóstico se puede lograr mediante el descarte de otras patologías que presentan cuadros similares

(ver Tabla N° 3). El criterio clínico es la mejor herramienta para diagnosticar este síndrome.²⁴

Tabla N° 3

Otras causas de dolor neuropático

Diabetes mellitus tipo I y II
Alcoholismo
Infección por VIH
Hipotiroidismo
Insuficiencia renal
Medicamentos (antineoplásicos, antirretrovirales)
Deficiencia de vitamina B12
Neuropatía por atrapamiento
Traumatismo
Vasculitis
Lesión traumática de los plexos
Inflamación
Neuralgia post-herpética

Fuente: Oteo-Álvaro A, Pérez-Caballer A, Gómez-Castresana F. Tratamiento farmacológico del síndrome doloroso regional complejo de las extremidades como causa de dolor neuropático. *Rev Clin Esp.* 2004;204(9):486-94.

¿CÓMO PUEDE TRATARSE?

Cualquier demora en el tratamiento puede ser negativa para el pronóstico.¹ Por lo tanto, el tratamiento temprano debe ser la meta en todos los casos. El tratamiento debe ir dirigido hacia todos los aspectos posiblemente involucrados en su fisiopatología: sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, disfunción autonómica, disfunción nociceptiva, cambios inflamatorios y trastornos motores.¹ Aunque ha habido reportes de mejoría del SDRC dentro del año siguiente a su aparición, la recuperación no suele ser total y varios años después de este periodo los síntomas persisten con intensidad constante.^{10,22}

Algunas de las modalidades terapéuticas usadas con más frecuencia incluyen:²⁰

Rehabilitación: la terapia física es la piedra angular del manejo del SDRC.²⁶ Se pretende que el paciente utilice la extremidad afectada lo más posible. Por esta razón, todas las otras modalidades deben ir dirigidas a eliminar el dolor y facilitar el movimiento de la extremidad. En la terapia física debe enseñarse al paciente la forma cómo utilizar la extremidad para las actividades de la vida diaria y brindarle independencia de forma rápida. La educación es fundamental en este punto para que

el individuo afectado no le tema a los movimientos que le producen dolor y no inmovilice el miembro.² Los ejercicios en piscinas pueden ser útiles en casos que comprometan la extremidad inferior por la dificultad que puede tener el sujeto para soportar su peso sobre el miembro.²⁶

Manejo del dolor: la gama de medicamentos que se pueden utilizar es amplia.²⁰ Los antidepresivos tricíclicos, y en particular la amitriptilina, son efectivos en los casos de dolor neuropático y el efecto analgésico se alcanza antes del efecto antidepresivo. Algunos fármacos anticonvulsivantes con la capacidad de estabilizar la membrana celular neuronal han demostrado buena efectividad en el manejo del dolor neuropático. En este grupo, los más efectivos incluyen la gabapentina, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, fenitoína y clonazepam.²¹

Los opiáceos están indicados en los casos de dolor crónico y en esta situación el riesgo de dependencia psicológica es bajo. Aunque su eficacia no está completamente estandarizada en los casos de dolor neuropático como el SDRC, sí se pueden utilizar, especialmente en pacientes con dolor estable y refractario a otros tratamientos.²¹ Los antiinflamatorios no esteroideos no funcionan de manera adecuada en estos casos ya que el dolor no está mantenido por procesos de daño tisular, excepto quizás en las etapas más tempranas del cuadro.^{21,26}

Simpaticolisis: bloqueo del sistema nervioso autonómico simpático a nivel paravertebral o cervical superior o bloqueo epidural. Se considera que un SDRC es simpático-independiente si no responde ante la simpaticolisis, y simpático-dependiente ante una respuesta favorable. Por esta razón, se recomienda una evaluación cuidadosa antes que los pacientes se sometan al procedimiento para la selección correcta de éstos.²⁶

Sicoterapia: en todo paciente con SDRC debe hacerse una evaluación psicológica, por la influencia que tienen la personalidad y el estado de ánimo del individuo en las manifestaciones de la enfermedad.²⁷ Se recomienda que esta evaluación ocurra después de dos meses de presentar el cuadro doloroso.² Estas terapias irán dirigidas a manejar la aceptación

de la enfermedad por parte del paciente y aumentar su cooperación, particularmente cuando las opciones terapéuticas de naturaleza no invasiva han fallado. Un estudio sugiere que las modalidades integradas de tratamiento, con la participación de terapia física, neurología, anestesiología y sicología son más efectivas y producen beneficios a más largo plazo que el tratamiento fragmentado.²⁸ Debe también evaluarse el potencial de conducta suicida para cada paciente e intervenir de manera apropiada. Igualmente, la educación es fundamental en este punto.²⁶

Nuevas terapias: ante la dificultad del manejo de esta enfermedad, se continúan desarrollando otras modalidades de tratamiento. La estimulación de la médula espinal ha brindado buenos resultados en la reducción del dolor, alodinia y edema. El uso de estimulación medular espinal combinado con terapia física es más efectivo que la terapia física por sí sola en la reducción del dolor y el mejoramiento subjetivo, logrando una reducción moderada del dolor.^{1,29} No hay evidencia definitiva de la mejoría que pueden producir en cuanto a la discapacidad física y laboral o el uso de otros medicamentos, a pesar que diferentes estudios iniciales reportan que el costo de esta modalidad de tratamiento es considerablemente menor a largo plazo que el uso de otras opciones, con ahorros que se calculan entre 48 000 a 60 000 dólares.^{1,29,30} Otro estudio reporta éxito en el manejo de dolor crónico, dificultad para la movilización y cambios de color en la piel utilizando infusiones de ketamina, un anestésico antagonista del receptor de NMDA.²⁰

CONCLUSIONES

Debido a la intensidad del dolor y a los múltiples síntomas asociados, la calidad de vida de un paciente con SDRC puede empeorar de manera drástica en un corto periodo de tiempo. Es por esta razón que el diagnóstico de SDRC debe ser hecho de forma temprana, con la implementación de un programa terapéutico de control del dolor y rehabilitación física como medidas iniciales y terapias más complejas de acuerdo a las necesidades del paciente. A medida que el conocimiento de las causas fundamentales de este síndrome avance se podrá continuar el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas e incluso

de intervenciones preventivas eficaces ante esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: manifestations and the role of neurostimulation in its management. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Apr;31(4 Suppl):S20-4.
2. Ghai B, Dureja GP. Complex regional pain syndrome: a review. *J Postgrad Med*. 2004 Oct-Dec;50(4):300-7.
3. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2006 Feb;120(3):235-43.
4. Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, Pud D, Finlay DR, Connolly MK, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2006;120:244-66.
5. Parrillo SJ. Complex regional pain syndrome [monografía en internet]. WebMD; c2003-2006 [actualizado viernes 16 de mayo de 2006; citado jueves 14 de diciembre de 2006]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/emerg/topic497.htm>
6. Grädl G, Gaida S, Finke B, Gierer P, Mittlmeier T, Vollmar B. Exaggeration of tissue trauma induces signs and symptoms of acute CRPS I, however displays distinct differences to experimental CRPS II. *Neurosci Lett*. 2006 Jul 24;402(3):267-72.
7. Fish DE. Post-lumbar surgery complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2005 Jul;8(3):319-22.
8. Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Zijlstra FJ. Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type 1. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006 Nov 30;7:91.
9. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 2006 Mar-Apr;22(3):235-9.
10. Munnikes RJ, Muis C, Boersma M, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Huygen FJ. Intermediate stage complex regional pain syndrome type 1 is unrelated to proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm*. 2005 Dec 14;2005(6):366-72.
11. Tan EC, Oyen WJ, Goris RJ. Leukocytes in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Inflammation*. 2006 Nov 2; [Epub ahead of print]
12. Schlereth T, Dittmar JO, Seewald B, Birklein F. Peripheral amplification of sweating - a role for calcitonin gene-related peptide. *J Physiol*. 2006 Nov 1;576(Pt 3):823-32.
13. Gross O, Tschernatsch M, Brau ME, Hempelmann G, Birklein F, Kaps M, et al. Increased seroprevalence of parvovirus B 19 IgG in complex regional pain syndrome is not associated with antiendothelial autoimmunity. *Eur J Pain*. 2006 Mar 16; [Epub ahead of print]
14. Blaes F, Schmitz K, Tschernatsch M, Kaps M, Krasenbrink I, Hempelmann G, et al. Autoimmune etiology of

- complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2004 Nov 9;63(9):1734-6.
15. Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Forster AF, Wilimzig C, Dinse H et al. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage*. 2006 Aug 15;32(2):503-10.
 16. Maihofner C, Neundorfer B, Birklein F, Handwerker HO. Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *J Neurol*. 2006 Jun;253(6):772-9.
 17. Maihofner C, Handwerker HO, Birklein F. Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):711-7.
 18. Shiraishi S, Kobayashi H, Nihashi T, Kato K, Iwano S, Nishino M, Ishigaki T, Ikeda M, Kato T, Ito K, Kimura T. Cerebral glucose metabolism change in patients with complex regional pain syndrome: a PET study. *Radiat Med*. 2006 Jun;24(5):335-44.
 19. Drummond PD, Finch PM. Sensory changes in the forehead of patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):3-5.
 20. Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D, Hirsh R, Dotson J, Sharaf I et al. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2005 Apr;8(2):175-9.
 21. Oteo-Álvaro A, Pérez-Caballer A, Gómez-Castresana F. Tratamiento farmacológico del síndrome doloroso regional complejo de las extremidades como causa de dolor neuropático. *Rev Clin Esp*. 2004;204(9):486-94.
 22. Vaneker M, Wilder-Smith OH, Schrombges P, Oerlemans HM. Impairments as measured by ISS do not greatly change between one and eight years after CRPS 1 diagnosis. *Eur J Pain*. 2006 Oct;10(7):639-44.
 23. Selcuk B, Ersoz M, Inanir M, Kurtaran A, Akyuz M. Sympathetic skin responses in hemiplegic patients with and without complex regional pain syndrome. *Neurol India*. 2006;54:279-282.
 24. Quisel A, Gill JM, Witherell P. Complex regional pain syndrome underdiagnosed. *J Fam Pract*. 2005 Jun;54(6):524-32.
 25. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*. 2001 Mar;124(Pt 3):587-99.
 26. International Research Foundation for RDS/CRPS [página en internet]. Tampa: International Research Foundation for RSD / CRPS; c2003-2006 [actualizado viernes 8 de septiembre de 2006; citado lunes 7 de noviembre de 2006] Clinical practice guidelines – third edition [aprox. 23 páginas]. Disponible en: http://www.rsdfoundation.org/en/en_clinical_practice_guidelines.html
 27. Bruhl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain*. 2006 Jun;22(5):430-7.
 28. Singh G, Willen SN, Boswell MV, Janata JW, Chelmsky TC. The value of interdisciplinary pain management in complex regional pain syndrome type I: a prospective outcome study. *Pain Physician*. 2004 Apr;7(2):203-9.
 29. Boswell MV, Shah RV, Everett CR, Sehgal N, Brown AM, Abdi S et al. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidence-based practice guidelines. *Pain Physician*. 2005 Jan;8(1):1-47.
 30. Stojanovic MP, Abdi S. Spinal cord stimulation. *Pain Physician*. 2002 Apr;5(2):156-66.