

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Determinación de la eficacia analgésica de los bloqueos del ganglio estrellado en el alivio del dolor mediado por el sistema nervioso simpático, en pacientes con síndrome doloroso regional complejo del miembro superior*

René Fernando Rodríguez^{1,2,3}, Luis Eduardo Bravo⁴, María Ana Tovar⁴, Fernando Castro³, Gustavo Eduardo Ramos^{1,4}, Fabián Méndez⁴

RESUMEN

A pesar de que el bloqueo del ganglio estrellado (BGE) es una técnica que se realiza desde hace aproximadamente un siglo, en los últimos años empieza a aparecer una serie de publicaciones que pone en duda su eficacia para el control del dolor en pacientes con síndrome doloroso regional complejo (SDRC). Las teorías actuales apuntan a que el dolor de estos pacientes tiene diferentes mecanismos fisiopatológicos y que no siempre son mediados por el sistema nervioso simpático, como se consideraba hasta hace algunos años. Sin embargo, los estudios que ponen en duda la eficacia de estos bloqueos, no diferenciaron entre el dolor mediado por el sistema nervioso simpático y el de otras etiologías, además de que incurrieron en errores metodológicos.

Durante el período 2002-2004 se incluyó un total de 82 pacientes portadores de dolor mediado por el simpático. Estos pacientes se asignaron en forma aleatoria a un grupo, control que recibió tratamiento farmacológico más fisioterapia y un grupo de intervención que tomó el mismo tratamiento anterior más una serie de hasta cinco bloqueos del ganglio estrellado. Se realizó un análisis de sobrevida en el que se encontró que en un periodo de dos meses, 15 pacientes del grupo control y 8 del de intervención habían recaído, siendo estas diferencias estadísticamente significativas PR: 2.7 (1.07-6.63).

Palabras claves: Síndrome doloroso regional complejo, Dolor mediado por el Sistema Simpático, Bloqueo del ganglio estrellado.

SUMMARY

To determine the analgesic efficacy of the stellate ganglion blockade (SGB) in the alleviation of pain mediated by the sympathetic nervous system in patients with Complex Regional Pain Syndrome, a randomized, double-blinded controlled clinical trial was conducted. Forty-one patients were randomly assigned to an intervention group which was treated with a series of SGB, physical therapy and pharmacological treatment; and 41 to a control group which was treated with physical therapy and the same pharmacological treatment. Hazard ratio, Kaplan-Meier and Cox proportional hazards modeling were used to evaluate outcome and determine association

1. Docente Universidad Libre Seccional Cali
2. Docente Fundación Universitaria San Martín- Sede Cali
3. Instituto del Seguro Social-Cali
4. Docente Universidad del Valle

* Primer premio concurso "Rafael Peña" XXV Congreso Colombiano de Anestesiología, marzo, 2005 Bogotá, Colombia.
Recibido para publicación febrero 2005. Aceptado para publicación mayo 18, 2005

with predictor variables. At the end of the two months of follow-up efficacy in the control group was 46%, RAR 17% and NNT 6; the Kaplan-Meier estimate of the cumulative free pain rate was 80% in the intervention group and 63% in the control group. The overall failure rate was higher in the control group: hazard ratio = 2.7 (95% CI, 1.1 to 6.7).

Key words: Complex regional pain syndrome, Stellate ganglion block, Sumpathetic pain.

INTRODUCCIÓN

El síndrome doloroso regional complejo es una enfermedad que en el 65%-90% de los casos se desarrolla después de un trauma, y se caracteriza por la presencia de dolor incapacitante, regional, espontáneo o inducido, acompañado de cambios autonómicos como alteraciones en la temperatura, sudoración, coloración y edema. Con frecuencia, estas alteraciones conducen a una pérdida total del movimiento articular, lo que conlleva a la alteración funcional irreversible de la extremidad comprometida¹.

Se han planteado múltiples tratamientos para el manejo del SDRC, muchos de ellos basados en observaciones anecdóticas y no en estudios clínicos controlados.

Se ha propuesto el uso de anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, bloqueos simpáticos por vía regional o endovenosa, utilizando anestésicos locales, guanetidina, reserpina, acupuntura, estimulación eléctrica medular y otros².

Hasta hace algunos años se aceptaba que la base del tratamiento consistía en la realización de bloqueos anestésicos de la cadena simpática, fisioterapia, analgésicos y neuromoduladores. En los últimos años, se ha publicado una serie de estudios que ponen en duda la eficacia de los bloqueos simpáticos, para el control del dolor en el SDRC. En un reciente artículo escrito por la doctora Cepeda y colaboradores, se realiza una revisión sistemática de la literatura mundial sobre la eficacia de los bloqueos anestésicos del sistema nervioso simpático; los autores encontraron sólo tres ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria de pacientes, en los que se dificulta la comparación, porque se emplearon diseños totalmente diferentes. Varios de los estudios revisados carecían de grupo control y otros eran retrospectivos³.

Se considera actualmente, que el dolor en el SDRC no involucra un solo mecanismo fisiopatológico. Puede existir un tipo de dolor mediado por el sistema nervioso simpático (DMS) y uno que se genera independiente del simpático. Los estudios que afirman que los bloqueos de la cadena simpática no son útiles en el alivio del dolor, carecen en

su metodología de una adecuada diferenciación del mecanismo que generó el dolor y analizan, en conjunto, a los pacientes con dolor mantenido por el simpático y a los que presentaban dolor originado en otros mecanismos fisiopatológicos⁴.

Durante el desarrollo de este estudio se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿En los pacientes con SDRC del miembro superior, que presentan dolor mediado por el sistema nervioso simpático, se logra una mayor eficacia analgésica si dentro del tratamiento se incluye la realización de bloqueos del ganglio estrellado?

MÉTODOS

Población Objeto del Estudio:

Se realizó un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria y observador ciego, en pacientes con diagnóstico clínico de SDRC de los miembros superiores, de acuerdo a los criterios de la International Association for the Study of Pain IASP⁸, con presencia de dolor mediado por el sistema nervioso simpático. Se consideró a los pacientes como portadores de dolor mediado por el sistema nervioso simpático, cuando después de la realización de un primer bloqueo de ganglio estrellado, se obtuvo un alivio del dolor igual o superior al 50% en estado de reposo.

Los pacientes incluidos asistieron al servicio de Medicina del Dolor del Instituto de los Seguros Sociales del Hospital Universitario del Valle o fueron remitidos de la consulta privada, por diferentes médicos de la ciudad de Cali.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico de SDRC I y II de miembros superiores que presenten DMS.
- Ambos géneros
- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Haber sido sometido con anterioridad a BGE por la misma enfermedad.
- Presencia de otras enfermedades potencialmente lesivas para el sistema nervioso simpático:

Diabetes, Raynaud, colagenosis, amiloidosis, falla renal y hepática, SIDA y alcoholismo crónico, determinadas por los antecedentes clínicos que el paciente informa durante la consulta en que se hace el diagnóstico de SDRC.

- Antecedente de trauma raquí-medular cervical o torácico.
- Contraindicación médica para ser sometido a BGE o para recibir alguno de los medicamentos mencionados en el tratamiento farmacológico.

OBJETIVOS

- Determinar la eficacia analgésica de los bloqueos del ganglio estrellado, sobre el dolor mediado por el sistema nervioso simpático en pacientes con SDRC del miembro superior, en un período de dos meses.
- Determinar los factores asociados a recaída.

Consideraciones de poder y tamaño de la muestra

La muestra fue calculada con un margen de seguridad o confianza del 95% y un poder del 80%. Se utilizó la fórmula de Schoenfeld para estudios de supervivencia, corrigiendo por censura y proporción de pacientes tratados con el método analizado^{1, 62}:

$$N = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\ln(RR))^2(1-c)(1-p)p}$$

En la que los símbolos representan:

$(z_{\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$): Valores de la distribución normal estándar.

RR: Riesgo relativo obtenido con base en resultados de estudios previos (50, 57).

c: Porcentaje de observaciones censuradas.

p: Proporción de pacientes tratados con el método de estudio.

Asignación aleatoria de pacientes:

Cada paciente con SDRC y DMS recibió en forma aleatoria un sobre de material no transparente, conteniendo una tarjeta que indicaba al grupo de tratamiento al que sería asignado. Los que fueron destinados al grupo de intervención, recibieron tratamiento farmacológico, fisioterapia y una serie de hasta cinco BGE; los del grupo control recibieron el mismo tratamiento farmacológico y fisioterapia.

Los BGE fueron realizados por vía paratraqueal, a la altura del cartílago cricoideas, con un volumen de 10 CC de una mezcla en partes iguales de lidocaina 2% y bupivacaina 0,5%.

La adecuada realización del BGE se determinó por aumento de, por lo menos, 1 grado centígrado de temperatura en un mismo punto de la mano y de la cara del lado afectado, medido con un termómetro de luz infrarroja y por la presencia de Síndrome de Horner caracterizado por ptosis palpebral, miosis e inyección conjuntival.

Seguimiento: Los pacientes fueron evaluados por un observador ciego al mes y a los dos meses, después de realizar el último BGE.

Censura: Se censuraron las observaciones por pérdida en el seguimiento del paciente, por terminación del período de observación del estudio y por ser sometidos a una intervención quirúrgica en el miembro afectado, durante el período de observación.

Medidas de resultado - Variables de desenlace: La eficacia del tratamiento fue evaluada de acuerdo al efecto sobre la intensidad del dolor, de acuerdo con la escala visual análoga (EVA) y se caracterizó de la siguiente manera:

- **Eficacia terapéutica:**
 - Cuando el paciente refirió alivio del dolor mayor a 50%.
- **Tiempo a Recaída:**
 - Tiempo transcurrido entre el momento en que el paciente presenta alivio del dolor y el instante en que recae a un estado de alivio menor al 50%, o a un estado de dolor igual o mayor al que presentaba en condiciones basales.

Administración de los datos y métodos de análisis

La información recolectada se manejó en un sistema de base de datos relacional realizada en Access. El análisis se efectuó en Stata versión 8. Como paso inicial del análisis, se hizo una descripción y comparación de las características demográficas y clínicas, que en condiciones basales, poseían el grupo de intervención y el grupo control. La descripción se hizo con promedios, desviación estandar y proporciones.

Para “determinar la eficacia de los bloqueos del ganglio estrellado sobre el dolor mediado por el sistema nervioso simpático en pacientes con SDRC del miembro superior”, se utilizó la siguiente fórmula, en la que “q cont” es la incidencia de dolor en el grupo control y “q interv” es la incidencia en el grupo de intervención (69):

$$\text{Eficacia} = (\text{q cont} - \text{q interv}) / \text{q cont} \times 100$$

Se consideró además la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y Número Necesario de Pacientes a Tratar para la reducción de un evento (NNT) (70).

$$\text{RAR} = \text{q cont} - \text{q interv}$$

$$\text{NNT} = 1 / \text{RAR}$$

Para "determinar los factores asociados a la duración del alivio del dolor en un período de dos meses" la variable dependiente fue el tiempo a recaída. Se estimó la función sobrevida con el método de Kaplan-Meier, estratificando de acuerdo a las variables demográficas y clínicas. Para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento y control, se utilizó una prueba del logaritmo de rangos (log rank test). Para el análisis multivariado se usó un modelo de regresión de Cox. En el modelo final se introdujo el término de interacción en la regresión, para evaluar la modificación del efecto.

RESULTADOS

Ochenta y dos pacientes fueron diagnosticados con SDRC y portadores de dolor mediado por el sistema nervioso simpático. De éstos, 41 pacientes se asignaron de manera aleatoria al grupo de intervención y 41 al grupo control.

Tabla 1.

Caracterización de variables demográficas y clínicas en condiciones basales. Ensayo clínico controlado para determinar la eficacia analgésica de los bloqueos de ganglio estrellado en pacientes con síndrome doloroso regional complejo y dolor mediado por el sistema nervioso simpático. Cali, Colombia 2002-2004

Características demográficas y clínicas.	Intervención (n = 41)	Control (n = 41)
Edad (años) \bar{x}	44.1	46.1
Mujeres (%)	63.4	53.7
Fumadores (%)	19.5	20
Empleado (%)	56.1	56.1
SDRC tipo I (%)	75.6	70.7
Reclama Indemnización (%)	14.6	24.4
Evolución (días) \bar{x}	253.7	213.4
Latencia (días) \bar{x}	36.9	47
Miembro superior derecho	68.3	46.3
Miembro dominante	68.3	56.1

Características socio-demográficas y clínicas.

Las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes durante la primera consulta, se observan en la tabla 1.

Eficacia, reducción del riesgo y número necesario a tratar

A los dos meses de seguimiento, 23 pacientes habían presentado recaída del cuadro clínico, 8 (20%) pertenecientes al grupo de intervención y 15 (37%) al grupo control (figura 1). Aplicando las fórmulas anteriores se encontró una eficacia del 46% en el grupo de intervención y un NNT de 6, lo que significa que por cada seis pacientes con SDRC y DMS, se evita la recaída en uno de ellos cuando además del tratamiento farmacológico y la fisioterapia, son sometidos a una serie de bloqueos del ganglio estrellado.

Factores asociados a recaída en un período de dos meses

La figura 2 muestra diferentes gráficas del estimador de Kaplan-Meier. La magnitud del decrecimiento de la supervivencia en los primeros 15 días es más acentuada en los pacientes del grupo control; en el mes siguiente, la caída en la supervivencia continúa pero es más lenta, manteniéndose constante en el grupo de intervención.

Los pacientes del grupo control tuvieron de manera significativa 2.7 (IC95% 1.1-6.7) veces el riesgo de aparición del dolor, en comparación con el grupo intervenido, que fue tratado con el bloqueo del ganglio estrellado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Aunque la búsqueda de indem-

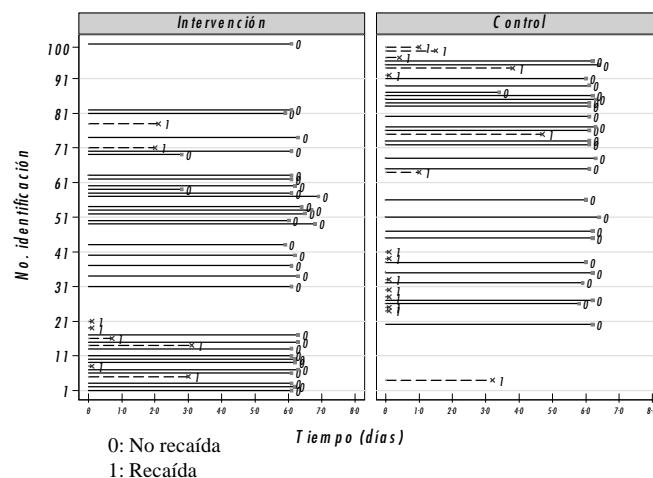


Figura 1. Tiempo de recaída en pacientes con síndrome doloroso regional complejo y dolor mediado por el simpático, tratados con bloqueos del ganglio estrellado, según grupos de tratamiento.

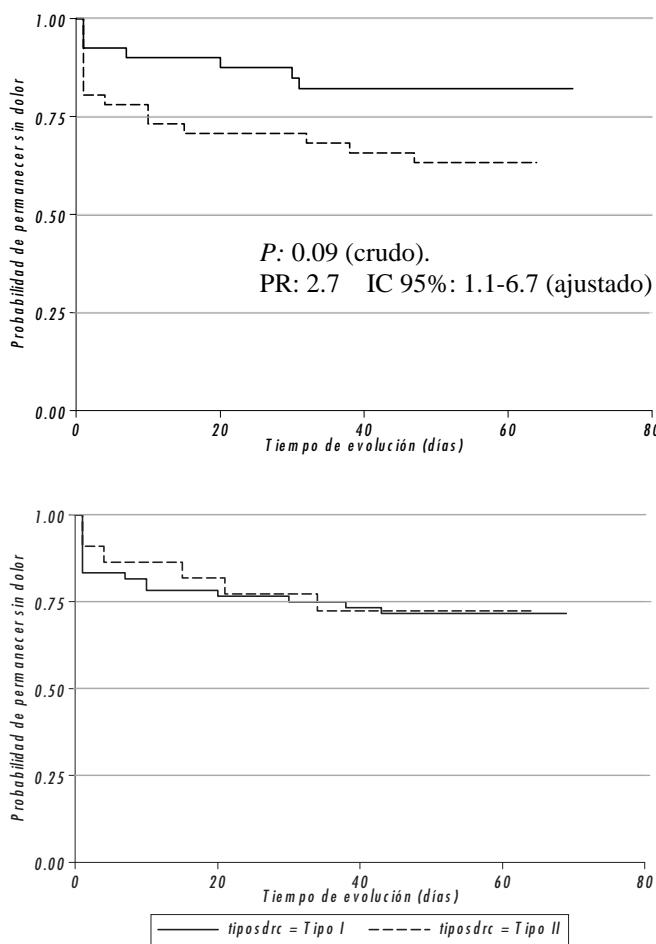


Figura 2. Probabilidad acumulada de permanecer libre de dolor en pacientes con síndrome doloroso regional complejo y dolor mediado por el simpático, tratado con bloqueos del ganglio estrellado. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, según grupos de tratamiento (significativo), tipo de SDRC y consumo (no significativo).

nización, vinculación laboral y la evolución mayor a 6 meses tuvieron mayor riesgo de fracaso terapéutico, estas diferencias no fueron significativas (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Se hizo un estudio para evaluar la eficacia terapéutica de los BGE sobre el dolor mediado por el sistema nervioso simpático, en pacientes que padecen síndrome doloroso regional complejo del miembro superior y se encontró que una mayor proporción de pacientes se mantienen libres de dolor en un período de 2 meses de seguimiento, cuando además del tratamiento farmacológico y de fisioterapia, son sometidos a una serie de bloqueos del ganglio estrellado.

Tabla 2
Factores pronósticos en pacientes con síndrome doloroso regional complejo y dolor mediado por el simpático, que fueron tratados con bloqueo del ganglio estrellado.

Variable	Modelo de riesgos proporcionales	
	P.R.*.	I.C. 95%
Grupo de tratamiento		
Intervención	1†	
Control	2.72	1.09 -6.78
Tipo de SDRC		
SDRC tipo I	1†	
SDRC tipo II	0.78	0.3 – 2.0
Consumo de tabaco		
No	1†	
Si	0.31	0.07 - 1.37

* Peligro relativo ajustado por las variables incluidas en el modelo.

† Categoría de referencia.

Es importante resaltar que en este estudio, los pacientes aleatorizados padecían dolor mediado por el sistema nervioso simpático, es decir, que encontraron alivio del dolor después del primer bloqueo diagnóstico, por lo que se empleó un análisis de sobrevivencia, para analizar en cada grupo el tiempo que los pacientes permanecían libres de dolor y los factores asociados a la recaída, en los casos en que ésta se presentó.

A pesar de que en los últimos años han aparecido algunas publicaciones en la literatura mundial que ponen en duda la eficacia de los BGE, en ninguno de estos estudios se hizo una diferenciación inicial entre DMS y el dolor que involucra otros mecanismos fisiopatológicos³, realizándose análisis periódicos durante el seguimiento a pacientes con diagnóstico clínico de SDRC, que padecían diferentes tipos de dolor.

Las características demográficas de nuestros pacientes tienen muchas similitudes con las reportadas en otros estudios de la literatura mundial; por ejemplo, la edad promedio de nuestros pacientes fue de 45.9 (mínima 18, máxima 83), similar a la reportada por Allen en un estudio realizado en Seattle⁷.

En nuestros resultados se encontró que el 19.8 % de los pacientes habían entablado demandas legales por su enfermedad, mientras que Allen encontró el mismo fenómeno en el 17% y Ochoa en el 18%(53).

Diferencias importantes a las de la literatura mundial se observan en otras variables como el género, tiempo de evolución, causa desencade-

nante y lado afectado, en tanto que nuestros hallazgos reportan una relación mujer a hombre de 3:2; Veldman reporta 3:1⁶ y Schwartzman 4.5:1³⁷. El descenso en esta relación se puede explicar al considerar que en nuestro estudio el 71.4% de los casos son secundarios a trauma accidental o violento y que en nuestra sociedad son los hombres los más expuestos a este tipo de evento, mientras que otros artículos reportan como causa desencadenante los accidentes laborales en un 56-64%^{7, 53}. En nuestro reporte, los procedimientos quirúrgicos fueron responsables del 18% de los episodios, ligeramente inferior a otros informes (24%).

Con respecto al lado afectado, nuestros hallazgos difieren de los encontrados por otros autores, ya que detectamos afección del MSD en el 57.4%, a diferencia del 46% encontrado por otros autores⁷, y compromiso de más de un miembro afectado en 6% de nuestros pacientes, al contrario del 16% de reportado por Allen.

Agradecimientos: Este proyecto se realizó con el auspicio económico de Colciencias y de la Universidad Libre Seccional Cali.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oerlemans HM, Cup HE, Goris AR. Construction and reability in patients with reflex sympathetic dystrophy of one upper extremity. *Disability and Rehabilitation* 2000;5:233-45.
2. Forouzanfar T, Koke A, Kleef M, Weber W. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *European Journal of Pain* 2002; 6: 105-122.
3. Cepeda S, Lau J, Carr D. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in Complex Regional Pain Syndrome: A Narrative and systematic Review. *The Clinical Journal of Pain*. 2002; 18(4).
4. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83:211-221.
5. Roberts WJ. A hypothesis on the physiologic basic for causalgia and related pains. *Pain* 1986;24:297-311.
6. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE et al. Signs and Symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012-1016.
7. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiological review of 134 patients with complex pain syndrome assessed in a chronic pain clinic. *Pain* 1999;80:539-544.
8. Mitzy F, Reinders MF, Geertzen JH, Dijkstra PU. Complex Regional Pain Syndrome: Use of the International Association for the Study of Pain Diagnostic Criteria Defined in 1994. *Clinical Journal of Pain*. 2002; 18 (4).
9. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000; 16: S12-S20.
10. Janig W. The puzzle of "reflex sympathetic dystrophy": mechanisms, hypothesis, open questions. In: Janig W, Stanton-Hicks M, eds. *Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal*. Seattle: IASP press, 1996: 1 - 24.
11. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959 - 64
12. Cepeda S. Síndrome doloroso regional complejo tipo I-II. En: Rodríguez RF. *Medicina del dolor y cuidados paliativos*. Editorial Universidad Libre. Cali1998;71-79.
13. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. In Deutscht G. And Eisen A. *Guidelines of the internattional federation of clinical physiology*. Edit. Elsevier Science B.V. pag 277-282. 1999.
14. Ravits J, Hallet M, Nilsson J, Polinsky R, Dambrosia J. Electrophysiological test of autonomic function in patients with idiopathic autonomic failure syndromes. *Muscle & Nerve* 1996; 19: 758- 763.
15. Shahami BT, Halperin JJ, Boulu P and Cohen J. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 536- 542.
16. Knezevic W and Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J. Neurol. Sci.* 1985; 67: 239-251.
17. Arunodaya GR and Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J. Neurol. Sci.* 1995; 129: 81-89
18. Chemali KR; Gorodeski R; Chelimsky TC. Alpha-adrenergic supersensitivity of the sudomotor nerve in complex regional pain syndrome. *Ann Neurol.* 2001; 49(4):453-9.
19. Buckley FP. *Regional Anesthesia with Local Anesthetics*. En: Bonica's Management of Pain. J Loeser Editor. Lippincott Williams and Williams. Seattle, Pp 1930-1933.
20. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123-139.
21. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome-1). *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 385 - 91.
22. Hareau J. What makes treatment of reflex sympathetic dystrophy successful? *J. Hand Ther* 1996; 9:367-70.
23. Hardy MA, Hardy SGP. Reflex sympathetic dystrophy: the clinical perspective. *J Hand Ther* 1997; 10: 137-50.
24. Gschwind C, Fricker R, Lacher G, Jung M. Does perioperative guanethidine prevent reflex sympathetic dystrophy? *J Hand Surg* 1995; 20: 773-775.
25. Rocco AG, Kaul AF, Reisman RM, Gallo JP, Lief PA. A comparison of regional intravenous guanethidine and reserpine in reflex sympathetic dystrophy. A controlled, randomized, double-blind crossover study. *Clin J Pain* 1989; 5: 205-209.
26. Gobelet C, Meier JL, Schaffner W, Bischof-Delaloye A, Gerster JC, Burckhardt P. Calcitonin and reflex

- sympathetic dystrophy syndrome. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 382-388.
27. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48: 171-175.
 28. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653-655.
 29. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, et al. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 201 - 4.
 30. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217 - 27.
 31. Van Hilt BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 625 - 30.
 32. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, et al. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994; 56: 51 - 7.
 33. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, et al. Relief of postherpetic neuralgia with the N-methyl-d-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, crossover comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347 - 54.
 34. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123 - 39.
 35. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, et al. Double blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995; 62 : 163 - 8.
 36. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, van den Wildenberg FA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 618-624.
 37. Schwartzman RJ. New treatments for reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 654 - 6.
 38. Raja SN, Treede R-D, Davis KD, et al. Systemic ±-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991; 74 : 691 - 8.
 39. Verdugo RJ, Campero M, Ochoa JL. Phentolamine sympathetic block in painful polyneuropathies: II. Further questioning of the concept of "sympathetically maintained pain." *Neurology* 1994; 44: 1010 - 4.
 40. Verdugo RJ, Ochoa JL. "Sympathetically maintained pain": I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 1994; 44: 1003 - 10.
 41. Kettler RE, Abram SE. Intravenous regional droperidol in the management of reflex sympathetic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Anesthesiology* 1988; 69: 933-936.
 42. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993; 79: 1163-1169.
 43. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 13-20.
 44. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* 2000; 92: 75-83.
 45. Fialka V, Resch KL, Ritter-Dietrich D, Alacamlioglu Y, Chen O, Leitha T, Kluger R, Ernst E. Acupuncture for reflex sympathetic dystrophy [letter]. *Arch Intern Med* 1993; 153: 661, 665.
 46. Oerlemans HM, Goris JA, de Boo T, Ostendorp RA. Do physical therapy and occupational therapy reduce the impairment percentage in reflex sympathetic dystrophy? *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78: 533-539.
 47. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047 - 52.
 48. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837 - 42.
 49. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831 - 6.
 50. Van de Vusse AC, Stomp van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type I. *BMC Neurology* 2004; 4:13-22.
 51. Raj P. Stellate ganglion block. En: Waldman S, Winnie A. *Interventional painmanagement*. Edit.WB Saunders Company, Philadelphia. Pp 267-74.
 52. Schott GD. An unsympathetic view of pain. *Lancet* 1995; 345: 634 - 6.
 53. Ochoa JL, Verdugo RJ. Reflex sympathetic dystrophy: a common clinical avenue for somatoform expression. *Neurol Clin* 1995; 13: 351 - 63.
 54. Verdugo RJ, Ochoa JL. "Sympathetically maintained pain": I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 1994; 44: 1003 - 10.
 55. Backonja M, Gombar K. Serum lidocaine levels following stellate ganglion sympathetic blocks and intravenous lidocaine injection. *J Pain Symptom Management* 1992; 7:2-3.
 56. Subbarao J, Stillwell GK. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the upper extremity: analysis of total outcome of management of 125 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 549 -
 57. Steinbrocker O, Neustadt D, Lapin L. Shoulder-hand Sindrome. Sympathetic block compared with corticotropin and cortisona therapy. *JAMA*, 1953; 31: 778-91.
 58. Bonelli S, Conoscente F, Movilia PG, Restelli L, Francucci B, Grossa E. Regional intravenous guanethidine vs. Stellate ganglion Block in Reflex Sympathetic dystrophies: a andomized trial. *Pain*, 1983;16:297-307
 59. De vet HCW, de Bie RA, Verhagen AP, Sijpkens P, Knipschild PG. Systematic reviews on the basis of methodological criteria. *Physiotherapy* 1997; 83: 284-289.
 60. Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998; 14: 216-226.
 61. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. John Wiley, 2a ed USA, 1981, Pp38-42.
 62. Friedman LM. Fundamentals of clinical trials. Furberg David, 3rd ed. New York., 1998 Pp 114-5.