

ORIGINAL

Efectividad de un protocolo de tratamiento tópico con dimetilsulfóxido al 50% en el síndrome de dolor regional complejo tipo 1[☆]

M. Gaspar^{a,*}, M. Bovaira^b, F.J. Carrera-Hueso^c, M. Querol^d, A. Jiménez^b y L. Moreno^e

^a Servicio de Farmacia, Centro de Recuperación y Rehabilitación de Levante, Valencia, España

^b Unidad del Dolor, Servicio de Anestesia, Centro de Recuperación y Rehabilitación de Levante, Valencia, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Valencia, España

^d Farmaceutico adscrito a Universidad CEU Cardenal Herrera, Valencia, España

^e Coordinación de Farmacia, Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Universidad CEU Cardenal Herrera, España

Recibido el 15 de febrero de 2011; aceptado el 6 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 21 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Dimetilsulfóxido (DMSO);
Síndrome de dolor regional complejo (SDRC);
Analgésia;
Dolor;
Algoritmo terapéutico

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad de un protocolo de tratamiento tópico con dimetilsulfóxido (DMSO) al 50% en el alivio de los procesos inflamatorios en el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipo 1 con menos de un año de evolución.

Métodos: Estudio retrospectivo realizado en un hospital de traumatología en pacientes con SDRC tipo 1 en los que se pauta un algoritmo terapéutico normalizado con administración escalonada de fármacos por vía oral y de técnicas intervencionistas. Además se procede a la aplicación tópica de una pomada de DMSO al 50% como fórmula magistral. El período de seguimiento, hasta el alta o durante un año si persiste la enfermedad, e incluye 6 visitas: basal, 15 días, un mes, 3 meses, 6 meses y un año.

Evaluación realizada mediante variable principal de eficacia: escala analógica visual (VAS), y con variables secundarias: escala Likert para la calidad de vida, y la variable de medida de la capacidad física de las extremidades (arcos de movilidad, fuerza, función global del miembro). Además se procede a la realización de una encuesta diseñada para el estudio.

Resultados: Globalmente la disminución de VAS en los 29 pacientes fue de 3,09 puntos. La escala tipo Likert se modificó a 1,36 puntos en positivo. La medida de la capacidad física de las extremidades aumentó a 12,03 en arcos de movilidad, a 3 en fuerza y a función global moderada.

[☆] Este trabajo fue presentado de forma parcial como comunicación tipo póster en el 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que se celebró en Madrid del 19 al 22 de octubre de 2010.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgaspar@crrlevante.com (M. Gaspar).

KEYWORDS

Dimethyl sulfoxide (DMSO);
Complex regional pain syndrome (CRPS);
Analgesia;
Pain;
Treatment algorithm

Conclusiones: La aplicación tópica de DMSO al 50% asociado a un algoritmo terapéutico ha disminuido la intensidad del dolor en VAS, con resultados cada vez más cercanos a la ausencia del mismo, y una puntuación de mejoría en la encuesta de calidad de vida. El DMSO al 50% vía tópica, constituye una herramienta adicional en el arsenal terapéutico del SDRC tipo 1, con escasos efectos secundarios y que aporta una sensación global del alivio y disminución de la rigidez.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Efficacy of a topical treatment protocol with dimethyl sulfoxide 50% in type 1 complex regional pain syndrome

Abstract

Objective: Evaluate the efficacy of a topical treatment protocol with DMSO 50% to alleviate inflammatory processes in type 1 complex regional pain syndrome (CRPS) with a course of less than 1 year.

Method: Retrospective study performed in a traumatology hospital on patients with type 1 CRPS for whom a standard treatment algorithm was prescribed with stepwise administration of oral drugs and interventional techniques. Patients also received topical DMSO 50% cream as a magistral formula. The follow-up period, lasting until patient discharge, or during 1 year for persistent cases, included 6 visits: baseline, 15 days, 1 month, 3 months, 6 months, and 1 year.

The evaluation was performed using a visual analogue scale (VAS) as the main efficacy variable. Secondary variables were the Likert scale for quality of life and the limb capacity variable (range of motion, strength, overall limb function). A questionnaire designed for the study was also given.

Results: Overall decrease in VAS score in the 29 patients was 3.09 points. The Likert scale score increased by 1.36 points. The scores measuring limb capacity increased to 12.03 for range of motion and to 3 in strength with overall function rated «moderate».

Conclusions: Topical application of DMSO 50% associated with a treatment algorithm decreased pain intensity according to the VAS score with results approaching absence of pain, and led to higher scores on the quality of life questionnaire. Topical DMSO 50% is an additional tool for use in treating CRPS I. Its side effects are scarce and it provides an overall sense of relief and lessens rigidity.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) se localiza principalmente en extremidades, habitualmente como consecuencia de un traumatismo o estímulo nocivo, y su progresión es variable en el tiempo^{1,2}. Se clasifica en: tipo 1, sin evidencia de lesión nerviosa, y tipo 2, con evidencia de lesión nerviosa.

El SDRC tiene una incidencia de entre 5,5-26,2 por cada 100.000 personas, debido a la disparidad de métodos diagnósticos^{1,3,4}. Es más frecuente en mujeres (2:1 a 4:1 respectivamente)^{3,5}; puede aparecer a cualquier edad (se diagnostica entre los 36 y 46 años)⁶, y es más frecuente en caucásicos y japoneses¹. En nuestro medio, afecta al 6-11% de los pacientes de las clínicas de dolor.

Su origen durante las primeras fases es periférico y al cronificarse pasa a ser central, prevaleciendo la vasoconstricción simpática crónica^{7,8}.

Su diagnóstico es complejo porque no existe ningún síntoma patognomónico que lo caracterice, por eso la *International Assotiation for the Study of Pain* estableció una serie de criterios para diagnosticarlo^{9,10}.

Las medidas terapéuticas (farmacológicas, bloqueos, psicoterapia, neuromodulación) deberían permitir el desarrollo de la rehabilitación; iniciándose de forma precoz^{2,10}.

Se han utilizado múltiples fármacos pero pocas medicaciones han sido probadas mediante estudios¹⁰⁻¹².

En tratamiento tópico se usan como terapia estándar parches de lidocaína al 5% y capsaicina; el dimetilsulfóxido (DMSO) al 50% en crema y AINE o limpiadores de radicales libres^{11,12}.

El DMSO tiene excepcionales propiedades disolventes¹³. Posee una amplia actividad farmacológica que incluye desde efectos antiinflamatorios, a vasodilatación o disolución del colágeno y captación de radicales libres.

El principal uso del DMSO es como vehículo para administrar fármacos¹⁴ como la idoxuridina. Puede administrarse por vía oral, intravenosa o tópica^{11,12} para trastornos osteomusculares, enfermedades cutáneas, y en reproducción asistida. Se absorbe rápidamente y se metaboliza por oxidación a dimetilsulfona y mediante reducción a sulfuro de dimetilo. El DMSO y su metabolito sulfona se excretan por la orina y heces; mientras que el sulfuro de dimetilo se excreta a través de los pulmones y la piel, siendo responsable del característico olor de los pacientes.

Forma parte del arsenal terapéutico para el SDRC¹⁴⁻¹⁸.

Los efectos adversos del DMSO dependen de la vía de administración¹⁹⁻²¹. Por vía tópica puede producir escozor, prurito, eritemas, vesiculación y urticaria, y su uso continuado puede causar descamación. Además, por cualquier vía pueden aparecer efectos sistémicos como trastornos gastrointestinales, somnolencia, cefaleas y reacciones de hipersensibilidad. En España, el DMSO está comercializado como vehículo de Artrodesmol® crema^{20,21}. En el resto de formulaciones de las que forma parte lo hace como fórmula magistral.

Nuestro objetivo es evaluar la efectividad de un protocolo de tratamiento tópico con DMSO al 50% en el control del dolor, mejora de la calidad de vida y medida de la capacidad física de extremidades en pacientes con SDRC tipo 1 con menos de un año de evolución.

Método

Estudio retrospectivo en pacientes con SDRC tipo 1 con menos de un año de evolución realizado en un hospital monográfico traumatológico, a los que se les pautó un algoritmo terapéutico normalizado que consta de administración escalonada de fármacos vía oral y de técnicas intervencionistas (fig. 1)^{10,12}. Además, se procede a la aplicación tópica de pomada DMSO al 50%. El DMSO se aplica 5 veces al día durante un mes y posteriormente 3 veces al día durante un año.

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva a través de la recopilación de los mismos en la historia clínica informatizada (HCI).

Criterios de inclusión de los pacientes

Pacientes visitados durante los años 2008 y 2009 con diagnóstico de SDRC tipo 1, de ambos sexos y mayores de 18 años. Pacientes con una puntuación de I a III según la clasificación de la *American Society of Anaesthesiology* (ASA).

Criterios de exclusión de los pacientes

Los implícitos por la inclusión. Pacientes con SDRC tipo 2 o que hayan participado en algún otro estudio con fármacos en investigación en los 3 meses previos al inicio del estudio. Pacientes con hipersensibilidad a cualquier fármaco de los utilizados. Pacientes que a criterio médico muestren incapacidad para seguir las instrucciones o colaborar durante el desarrollo del estudio. Pacientes en los que se sospecha de consumo de drogas de abuso y alcohol. En el caso de mujeres, pacientes con prueba de embarazo positivo o que no tomen medidas anticonceptivas a lo largo del estudio.

Todos los pacientes visitados en el período que cumplieran los criterios de inclusión se incorporaron al estudio después de firmar el consentimiento informado.

No se realizó el cálculo del tamaño muestral en nuestro estudio para detectar las diferencias relevantes en el VAS, ya que está clínicamente admitido que un valor en el mismo por encima de 4 se considera un dolor moderado y por encima de 7, dolor intenso.

El período de seguimiento se realizó hasta el alta o durante un año en caso de que persista la enfermedad, e incluía 6 visitas: a los 15 días, un mes, 3 meses, 6 meses y un año²².

El fármaco motivo del estudio fue aprobado en la comisión de farmacia y terapéutica del hospital para ser utilizado en pacientes con SDRC tipo 1. Se elabora como fórmula magistral y se encuentra regulado en función del RD 1015/2009 de 19 de junio por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales^{23,24}, por ello al tratarse de un medicamento no comercializado en España y con indicaciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica se limita a situaciones en las que no se dispone de alternativa terapéutica autorizada para un determinado paciente.

La efectividad del tratamiento se midió de la siguiente manera:

1. La variable principal de eficacia:

La escala analógica visual (VAS) que mide la intensidad del dolor²⁵ y es una escala subjetiva, unidimensional, que consiste en una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre 2 puntos donde figuran las expresiones «no dolor» y «máximo dolor imaginable», que corresponden a las puntuaciones 0 y 10, respectivamente. El paciente debe marcar sobre la línea aquel punto de la línea que mejor refleje el dolor que padece. Las medias de resultados obtenidos con el VAS en cada administración se compararán utilizando el test de la T para muestras pareadas.

2. Las variables secundarias de eficacia:

2A. Encuesta calidad de vida: mediante una escala unidimensional adaptada para la calidad de vida tipo escala de Likert²⁶.

2B. Medida de capacidad física de extremidades^{10,27}.

Debido a que no es un estudio poblacional, no fue recomendable realizar un análisis estadístico de los resultados de calidad de vida obtenidos, antes y después de administrar el protocolo terapéutico; sin embargo, estos datos se recogieron ya que nos indican la preferencia revelada por los pacientes.

Además se recogieron los efectos positivos y negativos de la aplicación de la crema mediante una encuesta que recogía 2 preguntas determinadas sobre los síntomas positivos (satisfactorios) y síntomas negativos (efectos adversos).

Las preguntas de la encuesta eran:

1. ¿Qué efecto positivo percibe usted tras la aplicación de la crema? Esta pregunta responde a los síntomas satisfactorios. El paciente debe responder sí o no, entre los siguientes apartados: alivio del dolor, disminución de la rigidez, normalización de la temperatura, disminución de la hipersensibilidad.
2. ¿Qué sensación principal tiene usted tras la aplicación de la crema? Esta pregunta responde a los efectos adversos. El paciente debe responder sí o no, entre los siguientes apartados: escozor, urticaria, prurito, eritema, descamación, vesiculaciones, cambio de color en la piel, ninguno, otros.

<p>A.1. Tratamiento de base: se dará paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg 1 comprimido cada 6 h. Si el paciente asocia componente doloroso importante se asociará Dexketoprofeno 1 comprimido de 25 mg cada 8 h.</p>
<p>A.2. Además del paso A.1 y como coadyuvantes, se asociarán estos fármacos: amitriptilina en dosis creciente: 0-0-12,5 mg 1 semana; 0-0-25 mg 1 semana; y continuar con 12,5-0-25 mg, y/o pregabalina 75 mg: 1-0-1 e incluso aumentar a 2-0-2 y/o si calambres lancinantes se administrará clonazepam gotas 2,5 mg/ml: 1 gota/10kg repartido en tres tomas y/o si mioclonias se asociará baclofeno oral: con dosis máxima de 30 mg/día. Además como rescate en los pasos de A.1 y A.2 se utilizará metamizol 2 gramos vía oral cada 8 horas.</p>
<p>A.3. Además, unidos al paso A.1 y A.2 y si se trata de SDRC tipo 1, en fases tempranas de enfermedad: calcitonina 100 UI/día s.c durante 1 mes. Se administrarán 3 pautas de 1 mes a meses alternos</p>
<p>A.4. Además, unidos al paso A.1 y A.2 (y paso A.3 en caso de fases tempranas de enfermedad) y si además es SDRC tipo 1 de menos de 1 año de evolución: DMSO al 50 % crema durante 5 veces al día. Se probará durante 1 mes y si es efectivo, se mantendrá durante 3 meses (nivel 2 de evidencia)¹⁰</p>
<p>A.5. Además de los pasos A.1 y A.2 (y pasos A.3 y A.4 si es fase temprana y/ o se trata de menos de 1 año de evolución) técnicas intervencionistas asociadas: bloqueos nerviosos con anestésicos locales, bloqueos simpáticos con radiofrecuencia, infusiones, bloqueos nerviosos periféricos espinales, bloqueo simpáticos neurolíticos, neuroestimulación y radiofrecuencia pulsada</p>
<p>A.6. Otras técnicas: rehabilitación funcional del miembro afectado, terapia ocupacional, terapia recreacional, terapia psicológica</p>

Figura 1 Algoritmo terapéutico utilizado en el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipo 1.

Resultados

Veintinueve pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos y fueron 12 hombres (41,37%) y 17 (58,62%) mujeres de edades comprendidas entre 24 y 56 años, con una media de $40,68 \pm 9,16$. Todos ellos siguieron el algoritmo terapéutico planteado en la metodología, 12 pacientes (41,37%) llegando hasta A4, 14 pacientes (48,27%) hasta A5 y 3 pacientes (10,34%) hasta A6.

En relación con la valoración que los pacientes de la muestra hacen de su dolor, en general el nivel de dolor informado antes del tratamiento es de moderado a intenso. La puntuación media al inicio del tratamiento fue de 7,6 y al año 4,6. Por lo tanto, globalmente la disminución de VAS pasó de un dolor intenso a un dolor moderado con una disminución de $3,0 (\pm 2,1)$ puntos, entre la administración basal y tras un año de tratamiento con el protocolo ($t = 10,022$; $p < 0,000$) (fig. 2).

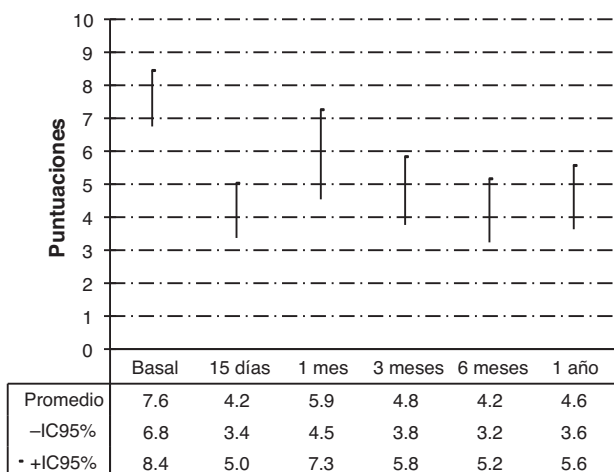


Figura 2 Evolución de la escala analógica visual e intervalos de confianza al 95%.

Tabla 1 Resultados de la escala tipo Likert

Número de pacientes	Resultado en escala Likert	Resultado final escala Likert
11	1	22
13	2	26
2	3	6
1	0	0
2	-1	-2
Total = 29		Total = 41

El análisis del porcentaje de mejoría según la escala tipo Likert utilizada se puede ver en la tabla 1. Esta escala tipo Likert, que mide la calidad de vida, se modificó a 1,41 puntos en positivo al finalizar el tratamiento. La medida de la capacidad física de las extremidades aumentó a 12,03 en arcos de movilidad, a 3 en fuerza y a función global moderada. El 89,7% de los pacientes mostró mejoría en la escala Likert. Solo un paciente no mejoró y 2 empeoraron al finalizar el año de tratamiento.

Los efectos negativos de la medicación fueron por tanto los efectos secundarios descritos en la encuesta. La reacción adversa que mayoritariamente refirieron los pacientes fue el enrojecimiento en el lugar de aplicación de la pomada con DMSO (10 pacientes, 34,5%), 8 pacientes refirieron descamación (27,5%) y 4 prurito (13,8%); como se muestra en la figura 3. La sensación subjetiva positiva tras la aplicación de la crema fue de alivio del dolor (51,7%) de los pacientes y la disminución de la rigidez (34,5%)¹⁷.

Discusión

Los estudios revisados confieren utilidad al DMSO al 50% en el tratamiento del SDCR tipo 1⁹, presentando en todos los casos una buena tolerancia clínica y una baja/nula incidencia de reacciones adversas.

Las directrices actuales en el tratamiento del síndrome doloroso complejo aconsejan un tratamiento multidisciplinario con 3 elementos esenciales: tratamiento del dolor, rehabilitación y terapia psicológica. Además, el inicio

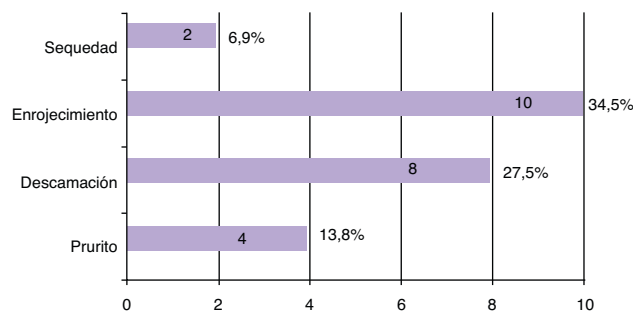


Figura 3 Efectos negativos de la medicación evaluados con la encuesta (RAM).

temprano e intensivo del tratamiento reduce las posibilidades de cronificarse.

El tratamiento debe ser individualizado según las características del paciente y pretender evitar el dolor, la rigidez articular, el reflejo vasomotor, las secuelas óseas y articulares con el objetivo final de la restauración funcional exenta de dolor.

Para tratar el dolor se utilizan AINE, pero existen discrepancias sobre su efectividad en el SDCR^{26,27}. Los opioides pueden ser efectivos en el alivio del dolor de pacientes con SDCR, pero no hay evidencia de su eficacia²¹. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina en dosis de 10-25 mg/día) son útiles en todas las fases de esta enfermedad, especialmente si el dolor es continuo, quemante, espontáneo o paroxístico. Para tratar los espasmos y la distonía podemos utilizar el baclofeno (50-75 mg intratecal)²⁸, pero no hay evidencia del efecto analgésico del baclofeno por vía oral²⁶. La calcitonina se utiliza por su efecto inhibitor de la reabsorción ósea, su efecto vasodilatador periférico y su posible efecto analgésico central. El dimetilsulfóxido al 50% en crema, aplicada 5 veces al día, ha sido efectivo en nuestros pacientes. Estudios coste-efectividad y coste-utilidad realizados durante 52 semanas han presentado resultados similares, siendo por lo tanto aconsejado el DMSO por su eficiencia y comodidad^{28,29}.

En este trabajo hemos presentado una propuesta secuencial y, creemos que lógica, del abordaje del dolor crónico. La recogida de resultados se ha hecho en función de las 3 escalas o evaluaciones descritas anteriormente (VAS, escala de tipo Likert y medición de la capacidad física de las extremidades) y que permitieran evaluar la utilidad del fármaco en la recuperación de la funcionalidad del miembro afectado¹⁴.

La aplicación tópica de DMSO al 50% asociado a un algoritmo terapéutico normalizado ha disminuido la intensidad del dolor en VAS, con resultados cada vez más cercanos a la ausencia del mismo, así como una puntuación de mejoría en la encuesta de calidad de vida (15 pacientes refirieron alivio del dolor y 10 manifestaron disminución de la rigidez).

Los efectos secundarios que acompañan al tratamiento con DMSO son leves, por lo que la relación beneficio-riesgo de la adicción de este producto al tratamiento es claramente beneficiosa.

La encuesta realizada a los pacientes sobre los efectos negativos (efectos secundarios) y positivos, se basó en respuestas abiertas. Es una encuesta no validada lo que podría considerarse como una limitación del estudio.

Dada la multiplicidad de las intervenciones en el protocolo normalizado utilizado y la falta de comparación con un grupo control, la supuesta mejoría no puede ser atribuida exclusivamente al DMSO (excepto los resultados de las encuestas en las que se pregunta al paciente por los efectos que nota con la crema).

En efecto, al carecer de grupo control, la mejoría puede deberse al efecto de ser observado (efecto de Hawthorne) o de regresión a la media; sesgos típicos de los diseños longitudinales, por lo que en futuros estudios sería conveniente la comparación con un grupo controlado para confirmar los resultados favorables al uso del protocolo y del DMSO en particular.

No obstante, vista la complejidad de la enfermedad y la necesidad de un tratamiento combinado multidisciplinario serían necesarios más estudios normalizados con una población más amplia que muestren la eficacia del DMSO en el tratamiento del SDRC.

Desde principios de los años noventa diferentes estudios han validado la efectividad del DMSO al 50% en aplicación tópica para el SDRC tipo 1. Así, Perez et al. comparan 2 fármacos ahorradores de radicales libres: el DMSO 50% aplicado 5 veces al día y el N-acetilcisteína oral. Ambos demuestran un nivel de efectividad similar, aunque el DMSO resulta más indicado en el caso de que la distrofia se encuentre en una fase caliente, y N-acetilcisteína si está en fase de frialdad.

Hoy en día forma parte del arsenal terapéutico en esta enfermedad¹⁴⁻¹⁸:

El dolor crónico precisa un abordaje efectivo, y así lo reclama la sociedad actual, que calibra su salud, en términos no solo de ausencia de enfermedad, sino de calidad de vida.

Es por ello que independientemente de la etiología maligna o no de estos procesos crónicos, es necesario poner en juego todo el arsenal terapéutico del que disponemos para conseguir el control adecuado del mismo. Pero si queremos ser realmente efectivos es necesario un abordaje global del dolor, no solo en su esfera física, sino también en la psíquica y social. El protocolo de tratamiento utilizado, y que incluye la aplicación tópica de DMSO al 50%, demuestra efectividad en pacientes con SDRC tipo 1. El DMSO al 50% por vía tópica constituye una herramienta adicional en el arsenal terapéutico del SDRC tipo 1, con escasos efectos secundarios y que aporta una sensación global de alivio y disminución de la rigidez. No obstante, la complejidad de la enfermedad y la necesidad de un tratamiento combinado multidisciplinario requiere la realización de estudios aleatorizados controlados para demostrar la utilidad del fármaco DMSO en la recuperación funcional del miembro afectado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- De Mos M, Sturkenboom MC, Huygen FJ. Current understandings on complex regional pain syndrome. *Pain Pract.* 2009;9:86-99.
- Andrés J. Manejo del dolor neuropático en pacientes con síndrome de dolor regional complejo. Puesta al día en anestesia regional y tratamiento del dolor. Barcelona: MRA; 2003.
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain.* 2003;103:199-207.
- De Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain.* 2007;129:12-20.
- Pappagallo M, Rosenberg A. Epidemiology, pathophysiology, and management of complex regional pain syndrome. *Pain Practice.* 2001;1:11-9.
- Ghai B, Dureja GP. Complex regional pain syndrome: a review. *J Postgrad Med.* 2004;50:300-7.
- Wasner G, Baron R. Factor II: vasomotor changes-pathophysiology and measurement. En: Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden R, editores. *CRPS: current diagnosis and therapy.* Seattle: Wash IASP Press; 2005.
- Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology.* 2010;113:713-25.
- Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N. Consensus report complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain.* 1998;14:155-66.
- Harden N, Bruehl S, Burton A, Swan M, Costa BR, Barthel J, et al. Complex regional pain syndrome: Treatment Guidelines 2006. Milford CT: Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association; 2006.
- Forouzanfar T, Koke A, van Kleef M, Weber W. Treatment of complex regional pain syndrome type 1. *Eur J Pain.* 2002;6:105-22.
- Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anaesth.* 2010;57:149-66.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. -Real Farmacopea Española, 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain.* 2003;102:297-307.
- Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van Loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:364-7.
- Langendijk PN, Zuurmond WW, van Apeldoorn HA, van Loenen AC, de Lange JJ. Good results of treatment of reflex sympathetic dystrophy with a 50% dimethylsulfoxide cream. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1993;137:500-3.
- Mogilevsky M, Jänig W, Baron R, Harden R. Complex Regional Pain Syndrome - a Multifaceted Disorder Requiring Multidimensional Care: Case Study. *J Pain.* 2007;8:677-81.
- Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain.* 1997;73:123-39.
- Martindale the extra pharmacopeia, 33.ª ed. London: London Royal Pharmaceutical Society; 2005.
- Catálogo de Medicamentos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2010.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios [consultado 1 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/>
- Gaspar Carreño M, Bovaira Forner M, Jiménez Jericó A, Torrico Martín F, Tudela Ortells V, Moreno Royo L. Tratamiento tópico con dimetilsulfóxido al 50% en el SDRCI. 55 Congreso SEFH. Octubre 2010.
- Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado n.º 174, 20 de julio de 2009.
- Formulario Nacional. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios; 2007.

25. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain ratings scales. *Ann Rheum Dis.* 1978;37:378–81.
26. Van Linschoten R, van Middelkoop M, Berger MY, Heintjes EM, Verhaar JA, Willemsen SP, et al. Supervised exercise therapy versus usual care for patellofemoral pain syndrome: an open label randomised controlled trial. *BMJ.* 2009;339:b4074.
27. Duna CT, Martin CW, Noertjojo K. Complex Regional Pain Syndrome. Towards the development of Diagnostic Criteria and Treatment Guidelines. Evidence Based Practice Group. Disponible en: http://www.worksafebc.com/health_care_providers/related_information/evidence_based_medicine/default.asp
28. Harden RN, Bruehl S, Burton A, Swan M, Costa BR, Barthel J, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Treatment Guidelines. RSDSA PRESS MILFORD, CT, 2006. Disponible en: http://www.rsds.org/3/clinical_guidelines/index.html
29. Schott GD. Nosological entities? Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:291–5.