



Terapia inmunológica en el síndrome de dolor regional complejo persistente: revisión sistemática y síntesis narrativa

Immunological therapy in persistent complex regional pain syndrome: a systematic review and narrative synthesis

David Pang^{*1}, Jonathan Royds^{1,2} y Andreas Goebel^{2,3}

¹Servicio de Anestesia y Dolor. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia. ²Área de investigaciones y publicaciones científicas, Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE). Bogotá, Colombia

RESUMEN

Antecedentes: Se han propuesto mecanismos fisiopatológicos inmunológicos en el Síndrome de Dolor Regional Complejo (SDRC). Los síntomas sugieren una activación inmunitaria anormal, apoyándose en estudios de laboratorio. La finalidad de la presente revisión consiste en revisar sistemáticamente los efectos de las terapias que pueden modular el sistema inmunológico en el SDRC persistente.

Métodos: Se cribaron artículos de *PubMed*, *Embase*, *Scopus*, *clinicaltrials.gov*, bases de datos *ISRCTN* y *Web of Science* para seleccionar artículos, estudios y resúmenes de congresos sobre el SDRC y las terapias inmunológicas desde el inicio hasta abril de 2024. Se seleccionaron títulos y resúmenes, tras lo cual se leyeron los textos completos y las listas de referencia con el fin de determinar los artículos elegidos para el análisis. Los estudios se limitaron a adultos y a una duración de la enfermedad superior a un año. Se evaluaron ensayos aleatorizados y controlados utilizando el Riesgo de Sesgo Cochrane (RoB2).

Resultados: Se obtuvieron en total 1404 estudios, y se extrajeron 23 artículos con el fin de analizar su texto completo tras revisar los títulos, los textos y los

ABSTRACT

Background: Immunological pathophysiological mechanisms have been postulated in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). Clinical features suggest abnormal immune activation, supported in laboratory studies. The purpose of this review is to systematically review the effects of therapies that can modulate the immune system in persistent CRPS.

Methods: Articles were screened from PubMed, Embase, Scopus, clinicaltrials.gov, ISRCTN databases and Web of Science for articles, studies and conference abstracts in CRPS and immune therapies from inception up to April 2024. Titles and abstracts were screened, followed by reading the full text and reference lists to determine the final articles for analysis. Studies were restricted to adults and a duration of disease greater than 1 year. Randomised controlled trials were appraised using the Cochrane Risk of Bias (RoB2).

Results: A total of 1404 studies were yielded, and 23 articles were retrieved for full-text analysis after reviewing the titles, texts and abstracts. A narrative synthesis was used due to the heterogeneity of studies. The immune therapies used were glucocorticoids, thalidomide/lenalidomide, immunoglobulin, plasmapheresis,

Recibido: 16-05-2025
Revisado: 22-09-2025
Aceptado: 08-10-2025

Pang D, Royds J y Goebel A. Terapia inmunológica en el síndrome de dolor regional complejo persistente: revisión sistemática y síntesis narrativa. *Rev Soc Esp Dolor*. 2026;33(1):60-79

Correspondencia: David Pang
david_pang5@nhs.net

* Este artículo se publicó originalmente en inglés. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* es responsable de la exactitud de la traducción (Traductora: Ana María Rincón López. Traductora-Intérprete. N° Traductora Jurada: 4220).

resúmenes. Se utilizó la síntesis narrativa debido a la heterogeneidad de los estudios. Las terapias inmunológicas utilizadas fueron glucocorticoides, talidomida/lenalidomida, inmunoglobulina, plasmaféresis, micofenolato, inhibidores anti-TNF-alfa e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se obtuvieron 16 comunicaciones de efectos beneficiosos de ensayos no aleatorizados, series de casos y casos individuales del tratamiento con fármacos o intervenciones inmunomoduladores. Pequeños ensayos aleatorizados de inmunoglobulina en dosis baja, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y micofenolato sugieren un posible beneficio del tratamiento, pero los ensayos aleatorizados más grandes de inmunoglobulina y lenalidomida no mostraron efectos.

Conclusión: La aparición de nuevas terapias inmunológicas para el SDRC persistente es prometedora, pero la evidencia basada en ensayos aleatorizados de alta calidad es aún limitada y no muestra un efecto positivo.

Declaración de importancia: El presente trabajo resume el uso actual de terapias inmunomoduladoras al tratar a pacientes con síndrome de dolor regional complejo (SDRC) persistente. Complementa el interés actual por los enfoques inmunológicos para la gestión del dolor con el papel creciente de los mecanismos inmunes tanto en el dolor como en el SDRC. Aunque se han mostrado resultados prometedores en pequeños informes de casos y estudios de cohortes, la escasez de grandes ensayos aleatorizados y controlados pone de relieve una necesidad de ensayos clínicos de alta calidad.

mycophenolate, anti-TNF-alpha inhibitors and epidermal growth factor receptor inhibitors. There were 16 reports of beneficial effects from non-randomised trials, case series and case reports of treatment with immunomodulating drugs or interventions. Small randomised trials of low-dose immunoglobulin, epidermal growth factor receptor inhibitors and mycophenolate suggest possible treatment benefit, but larger randomised trials of immunoglobulin and lenalidomide demonstrated no effect.

Conclusion: The emergence of novel immune therapies for persistent CRPS shows promise, but evidence based on high-quality randomised trials remains limited and does not show a positive effect.

Significance Statement: This work summarises the current use of immune-modulating therapies in managing patients with persistent Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). It complements the current interest in immunological approaches to pain management with the increasing role of immune mechanisms in both pain and CRPS. While promise has been shown in small case reports and cohort studies, the need for high-quality clinical trials is highlighted by the few large randomised controlled trials.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es un síndrome de dolor poco común que se caracteriza por un dolor desproporcionado y severo persistente en las extremidades y que ocurre después de un trauma físico. La extremidad afectada presenta signos sensoriales, sudomotores, vasomotores y motores [1-4]. Se plantea la hipótesis de que los mecanismos actuales son una combinación de desregulación autonómica, inflamación neurogénica (estéril) y activación inmunitaria anormal [5].

El tratamiento del SDRC se basa en la rehabilitación y la restauración funcional [1-3]. Se pueden obtener resultados mejorados centrándose en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. La utilización de la terapia inmunomoduladora ha supuesto un avance significativo para una amplia gama de enfermedades autoinmunes e inflamatorias [6].

La justificación para emplear la modulación inmunitaria en el SDRC se basa en la observación clínica de signos inflamatorios en las extremidades tales como hinchazón y enrojecimiento [7]. Algunos estudios de laboratorio han identificado mecanismos inmunes en modelos animales de SDRC [8].

El SDRC temprano (hasta los 6 meses de duración aproximadamente) se asocia con un aumento de marcadores inflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa en

suero, líquido cefalorraquídeo y líquido de ampollas en la extremidad afectada. Por el contrario, hay una disminución de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y TGF-beta [9].

Se ha postulado que esta fase inflamatoria temprana cálida precede a una fase posterior de dolor más frío [5,9-12]; sin embargo, la relevancia de estas observaciones relacionadas con la temperatura para subgrupos del SDRC es incierta [13].

A pesar de presentar menos cambios en los biomarcadores inflamatorios, la activación inmunitaria en el SDRC persistente de más de 1 año (definido por los recientes criterios de síntomas de Valencia como superior a 12 meses) está respaldada por modelos de laboratorio que utilizan la transferencia de anticuerpos de inmunoglobulina G de pacientes con SDRC persistente, lo que conduce a la sensibilización al dolor, hinchazón de las patas y activación anormal de las células gliales del SNC en roedores con lesiones en las patas traseras [8,14-16].

Muchos pacientes mejoran en los 18 primeros meses tras el comienzo, pero, los que no lo hacen, padecen una discapacidad significativa, con desempleo y altos niveles de uso de los servicios de salud [7]. Nos hemos centrado en los pacientes que sufren del SDRC persistente > 1 año de duración porque este grupo presenta cargas de atención sanitaria a largo plazo.

Las diferencias entre estos grupos de pacientes vienen sugeridas por su pronóstico clínico, reconociendo que los pacientes de > 1,5 años de duración casi nunca mejoran espontáneamente [17-20].

El objetivo de la presente revisión sistemática es resumir los efectos de las terapias que modulan el sistema inmunitario en pacientes adultos con síndrome de dolor regional complejo persistente (1 año o más). Los bifosfonatos no están incluidos en esta revisión, porque sus acciones no se basan únicamente en el sistema inmunitario, y porque sus efectos en el SDRC han sido revisados recientemente por otros [21,22]. La Figura 1 resume el mecanismo de acción de los fármacos utilizados para modular el sistema inmunitario en el SDRC.

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión sistemática se presenta de acuerdo con *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* y está registrada en la base *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO-CRD42024531180)*, y se llevó a cabo de conformidad con la declaración *PRISMA*.

Estrategia de búsqueda

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica electrónica con las siguientes bases de datos: *PubMed*, *Embase*, *Scopus*, *Web of Science*, *clinicaltrials.gov* y bases de datos *ISRCTN* desde el inicio hasta el 20 de abril de 2024.

Las palabras clave de búsqueda utilizadas fueron:

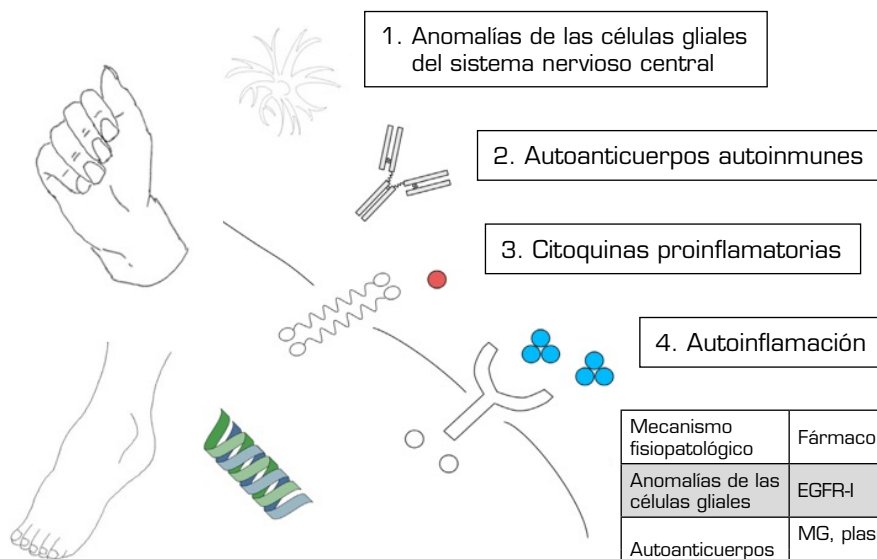
Síndrome de Dolor Regional Complejo o SDRC o distrofia simpática refleja o DSR o causalgia o algodistrofia o Sudeck* o neuroalgodistrofia o distrofia neuromuscular refleja o Postraumático*.

Y

Inmunoterapia o inmunomodulación o Biológicos o Glucocorticoides o esteroide* o inmunoglobulina o plasmaféresis o inmunosupresión o micofenolato o anticuerpos monoclonales o infliximab o etanercept o tocilizumab o adalimumab o talidomida o lenalidomida o interleucina.

Selección de estudios

DP y JR llevaron a cabo la búsqueda bibliográfica; DP extrajo los datos y realizó la evaluación del riesgo de sesgo



Mecanismo fisiopatológico	Fármaco utilizado	Ensayos
Anomalías de las células gliales	EGFR-I	1 EGFR (Kersten y cols. 2019)
Autoanticuerpos autoinmunes	MG, plasmaféresis Micofenolato	2 MG (Goebel y cols. 2017, 2010) 1 Mycophenolate (Goebel y cols. 2018)
Citoquinas proinflamatorias	Inhibidores del TNF-alfa Lenalidomida	1 Infliximab (Dircx y cols. 2013) 1 Lenalidomide (Manning y cols. 2014)
Autoinflamación	Corticosteroides	1 Esteroides intratecales (Munts y cols. 2010)

Fig. 1. Esta figura ilustra la variedad de mecanismos inmunitarios implicados en las terapias del SDRC. El EGFR-I actúa sobre las células gliales del Sistema Nervioso Central mediante la inhibición del receptor de tirosina quinasa (1); el micofenolato, la inmunoglobulina y la plasmaféresis tienen como objetivo la eliminación de los autoanticuerpos circulantes (2); los inhibidores del TNF-alfa y la lenalidomida inhiben las citoquinas proinflamatorias sistémicas tales como TNF-alfa, IL-1, IL-6 (3); y los corticosteroides tienen efectos antiinflamatorios generales (4).

utilizando la herramienta revisada de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados y *ROBINS-1* (riesgo de sesgo en estudios de intervenciones no aleatorizados). DP, AG y JR confirmaron y verificaron la entrada de datos. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica electrónica en concordancia con las directrices *PRISMA*. Se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias y en las revisiones previas para identificar los estudios no encontrados en las búsquedas de bases de datos. Se cribaron los títulos y los *abstracts* de los artículos.

Todos los resultados de la búsqueda se importaron a EndNote para eliminar los duplicados.

Criterios de inclusión/exclusión

Los estudios han sido incluidos en la presente revisión sistemática si:

1. Los sujetos investigados tenían un diagnóstico de síndrome de dolor regional complejo persistente u otros términos de diagnóstico más antiguos para esta enfermedad.
2. Se utilizaron terapias inmunológicas.
3. Fueron publicados en una revista revisada por pares en inglés.

Exclusiones:

1. Publicaciones duplicadas o análisis de seguimiento de datos publicados previamente.
2. Estudios del SDRC exclusivamente en pacientes con una duración de la enfermedad de menos de 1 año.
3. Estudios que involucran exclusivamente a pacientes menores de 18 años.
4. Estudios en animales.
5. Artículos escritos en idioma distinto al inglés.
6. Tratamientos con bifosfonatos o terapias no inmunológicas.

Los estudios han sido excluidos si no fueron publicados o si no pudieron extraerse los datos. No ha habido restricciones geográficas. No se restringieron los diseños de estudio específicos para maximizar la recuperación de estudios potencialmente relevantes. Se realizaron búsquedas en *Web of Science* y en *Scopus* para obtener resúmenes de congresos, y se utilizaron las bases de datos *ISRCTN* y *clinicaltrials.gov* para buscar ensayos no publicados.

Todos los artículos han sido cribados por parte de ambos revisores de forma independiente. Los artículos que no cumplían los criterios de inclusión fueron eliminados del análisis.

Extracción de datos

Los datos se extrajeron a partir de los siguientes elementos:

1. Autor y año.
2. Tipo de estudio de intervención.
3. Media de edad de los pacientes.
4. Número de pacientes.
5. Definición del SDRC.
6. Localización del SDRC (extremidad superior o inferior).
7. Duración del SDRC.

8. Evento desencadenante del SDRC.
9. Medicación o intervención utilizadas.
10. Resultado.
11. Efectos adversos o secundarios de la terapia.

Síntesis de datos

La síntesis de datos cuantitativos no fue viable debido a las diferencias en el diseño de los estudios y a la heterogeneidad entre los estudios publicados. Por consiguiente, se llevó a cabo una síntesis narrativa con datos presentados en forma tabular.

RESULTADOS

Se identificaron en total 1404 estudios en las bases de datos consultadas. Tras la revisión de títulos y resúmenes, se identificaron 47 estudios para evaluar su texto completo. Después de revisar los textos completos, se incluyeron 23 estudios en la síntesis narrativa (Figura 2 y Tabla I).

Riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo para los ensayos aleatorizados y controlados se muestra más adelante en la Tabla II (45):

Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados

Las herramientas para valorar el riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados (*ROBINS-1*) se utilizan para evaluar el sesgo en estudios con un grupo de control. Dado que las series de casos y los estudios no controlados no cuentan con un grupo de control, no sería posible, y dichos estudios tendrían un riesgo de sesgo alto.

Productos biológicos anti-TNF

Se encontraron cuatro publicaciones que describen el uso de productos biológicos anti-TNF-alfa. Tres pacientes utilizaban IV infliximab y uno utilizaba adalimumab subcutáneo. El primer informe publicado sobre el infliximab fue una carta de Huygen en 2004 (24) que incluía dos casos tratados con 3 mg/kg durante un periodo de 3-4 semanas. Se observaron mejorías con respecto al dolor (11 mm en una escala analógica visual de 0 a 100 mm), la temperatura, el edema y la función motora. A esto le siguió un ensayo paralelo aleatorizado y controlado utilizando infliximab (26). Se administraron 5 mg/kg de infliximab o 0,9 % de placebo salino en las semanas 0, 2 y 6. La medida de resultado principal fue una reducción de los signos clínicos de inflamación regional, midiéndolo con una puntuación de nivel total de deterioro de enrojecimiento, hinchazón, temperatura, dolor y disfunción, medido en la semana 1 y en la semana 10. Se midió el líquido de las ampollas para detectar TNF-alfa en las semanas 1 y 10 en la extremidad afectada y la contralateral.

Trece pacientes fueron reclutados después de 2 años, sin diferencias significativas en los efectos entre los grupos de infliximab y placebo. Se informó de que el reclutamiento era lento y difícil, debido a la negativa de los pacientes y a una disminución en las derivaciones. En el grupo de infliximab se comunicó una tendencia hacia una mayor reducción del TNF-alfa en el líquido de las ampollas.

Van den Berg y cols. [27] comunicaron un análisis retrospectivo de casos de pacientes con SDRC tratados con infliximab entre enero de 2015 y enero de 2022. Se observaron once participantes de un total de 15 que usaron una dosis de 5 mg/kg de infliximab tras una fase de prueba inicial. Se definió a un paciente con respuesta positiva como un paciente con cualquier efecto positivo del tratamiento durante el intento de tratamiento clínico con tres sesiones de infliximab. De los 11 pacientes que tuvieron un intento de tratamiento clínico positivo con infliximab, 9 continuaron con esta terapia inicialmente, y 7 continuaban aún con ella en el momento de la publicación.

Los efectos secundarios del infliximab incluyeron dolor de cabeza, mialgia, erisipela, urticaria, erupción cutánea, prurito, dolor de cabeza, náuseas, fatiga y caída del cabello. Un paciente desarrolló una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) durante el periodo de prueba, lo cual requirió la interrupción de los

fármacos y la implantación de la terapia con inmunoglobulina en dosis altas. Como resultado de estas dos intervenciones mejoraron los síntomas de la PDIC y del SDRC.

El adalimumab fue estudiado por Eisenberg y cols. [25] en una serie de casos piloto usando tres inyecciones subcutáneas de 40 mg de adalimumab con dos semanas de diferencia. Se incluyeron diecisiete pacientes, pero solo 5 de ellos completaron el seguimiento de 6 meses, ya que los demás pacientes se perdieron durante el seguimiento o no completaron la terapia.

Las medidas de resultados incluyeron la intensidad del dolor en una escala analógica visual de 0 a 10, el cuestionario abreviado de McGill sobre el dolor, el Inventario de Depresión de Beck, el cuestionario SF-36 y pruebas sensoriales cuantitativas térmicas y mecánicas. Se informó de que tres pacientes fueron participantes que experimentaron una mejora en el dolor de 2 a 9/10 puntos en el seguimiento a los 6 meses.

Se observó una tendencia a la mejora de los umbrales de dolor mecánico, pero no se observó ningún cambio en los umbrales térmicos o táctiles; no hubo una correlación clara entre la duración de los síntomas y esta respuesta.

Los efectos secundarios del adalimumab incluyeron síntomas similares a los de la gripe, dolor de cabeza, mareos, diplopía, hipertensión, náuseas e infección por herpes.

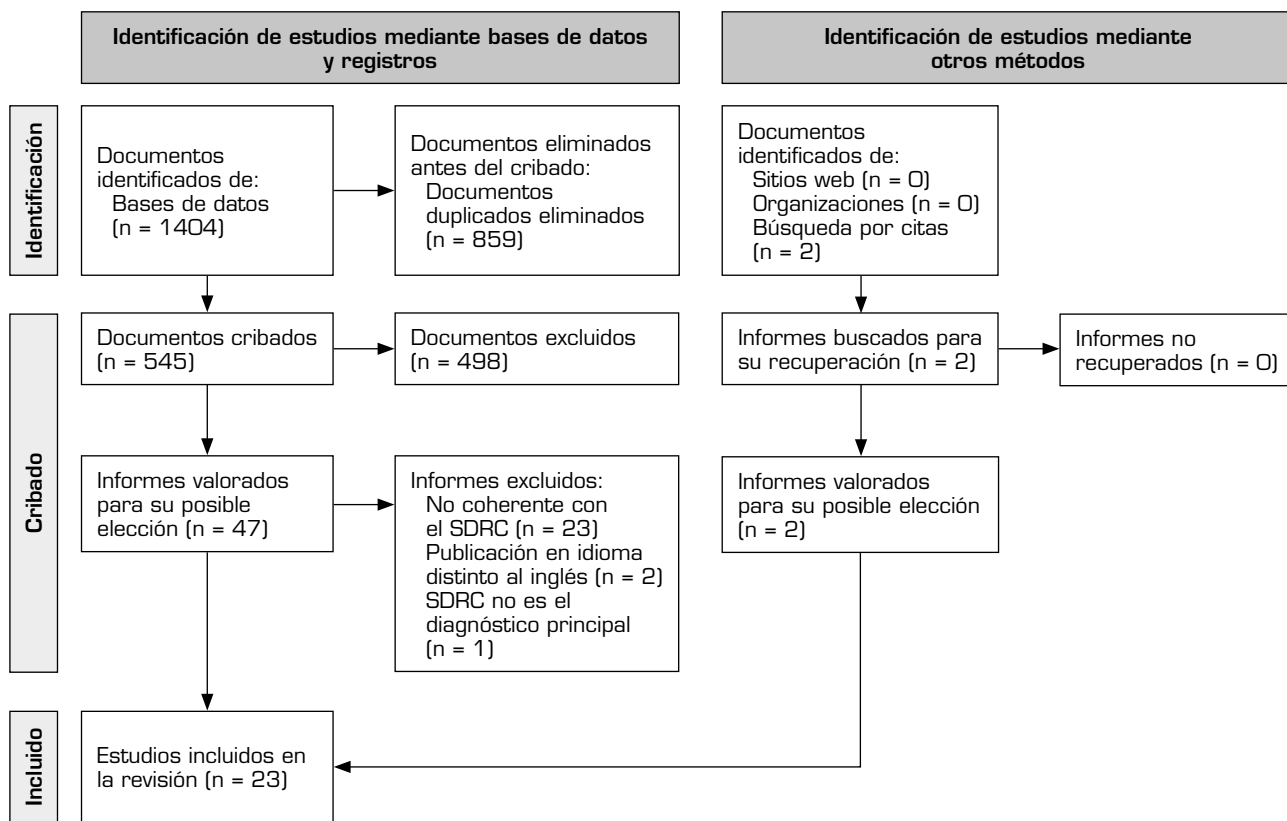


Fig. 2. Diagrama de flujo de PRISMA. De: Page y cols. [23].

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor, año	Tipo de estudio	Edad media (años)	N.º de pacientes	Criterios de SDRC y localización del SDRC	Duración del SDRC	Medicación	Resultado	Efectos secundarios	Comentarios
Anti-TNF alfa									
Huygen y cols. (2004) [24]	Informe de caso	50	1	No especificado U/L	3 años	3 mg/kg de infliximab por vía intravenosa tres veces a lo largo de 3 semanas	Mejora del dolor en 11 mm en una EVA de 0 a 100 mm Mejora adicional en el edema, la temperatura y la función motora	No se ha informado	Se observó una disminución de TNF-alfa e IL-6 en el líquido de las ampollas
Eisenberg y cols. (2013) [25]	Serie de casos	40,8	10	IASP U/L	39,1 meses (media)	Adalimumab 40 mg s.c., tres inyecciones (en total) con 2 semanas de diferencia	3 pacientes con respuesta completa y 3 con respuesta parcial (mejora en la intensidad del dolor 0-10 en la escala NRS)	No se ha informado	
Dirckx y cols. (2013) [26]	ECR (paralelo)	43,75 (I) frente a 52,71 (P)	13	IASP U/L	Al menos 3-12 meses después del traumatismo inicial	Infliximab por vía intravenosa. 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 frente a placebo	No se observaron diferencias entre los grupos (resultado primario definido como una "reducción de la inflamación regional de la extremidad" medido como la modificación en la puntuación total del nivel de discapacidad)	28 eventos adversos en el grupo de intervención. 51 eventos adversos en el grupo de placebo	El ensayo se interrumpió prematuramente por falta de eficacia
Van den Berg (2023) [27]	Serie de casos retrospectiva	37,25	15	CIE-10 U/L	61,75 meses (media)	Infliximab por vía intravenosa 5 mg/kg 3 inyecciones en un intervalo de 4 a 6 semanas	73,3 % de pacientes que respondieron al tratamiento (definido como cualquier mejora de los síntomas)	1 caso de PDIC. 7 pacientes desarrollaron efectos secundarios leves	7 pacientes continúan con el tratamiento a largo plazo. SDRC identificado a partir de la codificación de los historiales de los pacientes utilizando la CIE-10

TABLA I (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor, año	Tipo de estudio	Edad media (años)	N.º de pacientes	Criterios de SDRC y localización del SDRC	Duración del SDRC	Medicación	Resultado	Efectos secundarios	Comentarios
Talidomida y lenalidomida									
Schwartzman y cols. (2003) [28]	Carta	Desconocido	42	IASP	No se ha informado	200 mg de talidomida ajustada a 300-400 mg al día	7 alivio intenso del dolor; 6 alivio moderado del dolor (detalles sobre el alivio del dolor sin definir)	Somnolencia Erupción Estreñimiento	Duración desconocida del SDRC, pero descrito como de larga duración. No se han facilitado detalles de las categorías de respuesta
Ching y cols. (2003) [29]	Informe de caso	33	1	No especificado. Rodilla izquierda	6 años	100 mg de talidomida dos veces por semana	El dolor y los síntomas en la rodilla izquierda se han resuelto por completo	Parestesia en la extremidad superior a los 6 meses	Utilizado para la enfermedad de Behçet concurrente; mejora fortuita del SDRC coexistente
Manning y cols. (2014) [30]	ECR (brazos paralelos)	44,5	184	B Duración mínima del SDRC: 1 año U/L	Superior a 1 año	10 mg de lenalidomida diario (oral) durante 12 semanas de fase doble ciego, seguido de una fase de extensión opcional abierta	Sin diferencias entre el grupo de intervención y el de placebo en el nº de "pacientes que han respondido al tratamiento" (la reducción del dolor de al menos un 30 % con respecto al valor basal en la escala NRS de 0 a 11 fue el resultado principal)	El grupo de intervención: 81 pacientes notificaron reacciones adversas 12 pacientes notificaron efectos adversos graves; 18 pacientes abandonaron el estudio por los efectos secundarios	Prematuro falta de eficacia

TABLA I (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor, año	Tipo de estudio	Edad media (años)	N.º de pacientes	Criterios de SDRC y localización del SDRC	Duración del SDRC	Medicación	Resultado	Efectos secundarios	Comentarios
Micofenolato									
Goebel, Barker, y cols. (2018) [1]; Goebel, Jacob, y cols. (2018) [2]	ECR (ensayo abierto paralelo)	40 (M) 46 (P)	12	B Duración mínima de 2 años U/L	Micofenolato 6,9 años (rango medio de 5 a 12 años) y placebo 7,5 años (rango medio de 4 a 11 años)	Micofenolato, 500-1500 mg dos veces al día como tratamiento complementario a la atención habitual, o solo la atención habitual y cambio al brazo alternativo a los 5,5 meses	Diferencia media entre los grupos 2,8 puntos en la NRS (IC: -4,7 a -1,0), a favor del micofenolato El resultado principal fue el cambio en la intensidad del dolor (0-11 NRS) desde el inicio hasta los 5,5 meses entre los grupos	5 de 11 no completaron el tratamiento con micofenolato debido al aumento del dolor, la depresión, el aumento de la criptitis cutánea o el prurito. 4 acontecimientos adversos graves, de los cuales 2 no relacionados con el medicamento	Pacientes asignados a micofenolato o cuidados usuales, cambio de brazos a los 5,5 meses. 9 de 12 pacientes finalizaron el primer brazo de tratamiento, pero solo 8 de 12 completaron ambos
Inmunoglobulina en dosis bajas (aproximadamente 0,5 g/kg)									
Goebel y cols. (2002) [31]	Serie de casos	46,5	11	IASP U	Media de 6,1 años para todos los pacientes	9-18 g de IVIG en 3 infusiones en el plazo de una semana	3 de cada 11 pacientes > 70 % de alivio del dolor en una escala NRS de 0 a 10	25 notificaron efectos adversos autolimitados	
Goebel y cols. (2010) [31]	ECR (ensayo cruzado doble ciego con placebo)	41	13	B Duración del SDRC de 6 a 30 meses U/L	Media de 19 meses; (rango: 6 meses a 16 años)	0,5 g/kg de IVIG durante 2 días, infusión cruzada realizada el día 28	Una reducción del dolor de 1,55 unidades en una escala NRS de 0 a 10 en el brazo de IVIG (IC 1,29-1,82) Entre los días 6 y 19	No se produjeron reacciones adversas graves, pero sí 9 reacciones adversas graves tras la IVIG o en solución salina	

TABLA I (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor, año	Tipo de estudio	Edad media (años)	N.º de pacientes	Criterios de SDRC y localización del SDRC	Duración del SDRC	Medicación	Resultado	Efectos secundarios	Comentarios
Goebel y cols. [2013] [32]	Informe de caso	62	1	No especificado L	2 años	0,5 g/kg de IVIG al mes	El dolor se redujo de 7/10 a 2/10 en una escala NRS de 0 a 10	No se informó	El paciente presentaba inmunodeficiencia variable común con suplementación de IVIG
Goebel y cols. [2013] [32]	Carta	43-69	4 (2 tratados)	B U/L	5,7 años de media (rango: 5,1-6,5 años)	0,5-1 g/kg de IG subcutánea cada 4 semanas; un paciente tratado durante 3 meses y otro durante 12 meses	Mejora continua del dolor en una escala NRS de 0 a 10 Reducción desde el valor basal de 7,4 a 2,5 a los 12 meses y de 6,1 a 0,5 a los 12 meses	Dolor de cabeza Aumento del dolor por SDRC Prurito Disnea Hinchazón en el lugar de la inyección	Pacientes reclutados del ECR de Goebel et al. 2010. Todas las evaluaciones realizadas a los 12 meses. El tratamiento se interrumpió tras tratar a 2 pacientes debido a la retirada de la medicación
Goebel, Bisla, Carganillo, Cole, y cols. [2017] [33] y Goebel, Bisla, Carganillo, Frank, y cols. [2017] [34]	ECR (brazos paralelos)	43,7 / (I) 41,0 (P)	111	Duración mínima de 12 meses-60 meses de duración U/L	Rango de IVIG a 2 años (rango intercuartílico 1-3); placebo 2,5 años (rango intercuartílico 1-4)	Infusiones de 0,5 g/kg de IVIG o placebo los días 1 y 22, y se ofreció IVIG en estudio abierto en los días 43 y 64	No se observaron diferencias entre los grupos (resultado primario: intensidad media del dolor a las 24 horas)	2 reacciones adversas graves Dolor de cabeza y vómitos	Ningún paciente logró una reducción superior al 50% en la intensidad del dolor con el fármaco
Plasmaféresis									
Goebel y cols. [2014] [35]	Serie de casos	41	6	B U/L	2, 8 y 8 años de duración en 3 pacientes	5-7 intercambios cada 1-3 días, 4,5% de albúmina como líquido de recambio con un volumen de plasma	4 pacientes que respondieron mostraron una reducción en una escala NRS de 0 a 10 (rango de 1 a 6 puntos de mejora en la NRS)	1 caso de infección Fatiga Dolores de cabeza Dolor torácico	La duración del SDRC solo se documentó en 3 pacientes

TABLA I (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor; año	Tipo de estudio	Edad media (años)	N.º de pacientes	Criterios de SDRC y localización del SDRC	Duración del SDRC	Medicación	Resultado	Efectos secundarios	Comentarios
Aracillas y cols. (2015) [36]	Serie de casos	45,7	33	B U/L	9,7 años; rango 2-23 años	5-11 intercambios durante 2-3 semanas 1,5 veces el volumen plasmático por cada recambio con un 5 % de albúmina	Reducción del dolor de 30/33 medida por 0-10 NRS Reducción media del 64 % en la NRS en los pacientes que respondieron	Dolor en la inserción del catéter Fatiga Hipotensión Hipoglucemia Hipocalcemia	24 pacientes que respondieron al tratamiento de mantenimiento. 29 cambios realizados en régimen de hospitalización, 4 en régimen ambulatorio
Blaes y cols. (2015) [34]	Informe de caso	40,5	2 de los cuales uno fue > 1 año de SDRC de duración	IASP U	18 meses	4 intercambios realizados diariamente -3 series de tratamientos	Mejora en la puntuación total de dolor y discapacidad y reducción de los autoanticuerpos séricos	No se ha informado	Casi sin síntomas después tras la tercera plasmaféresis. Valor elevado de $\beta 2$. Anticuerpos adrenérgicos presentes en suero
Inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico									
Kersten y cols. (2015) [38]	Serie de casos	53	1 de cada 20 presentaba SDRC	No se indica. Desconocido	8 meses	Gefitinib 250 mg	Reducción de 9,5 puntos en el dolor máximo en una escala NRS de 0 a 10 en un paciente con SDRC	Cambios cutáneos transitorios. Un caso de meningitis aséptica	Breve duración de la medición debido a los cambios cutáneos que podría afectar al enmascaramiento
Kersten y cols. (2019) [39]	Ensayo controlado aleatorio (único ciego/cruzado con dolor en el tratamiento abierto fase de extensión con el fármaco activo)	43,7	7 SDRC; (7 neuropáticos — no notificados aquí)	B duración del SDRC 6-30 meses U/L	Media de 14,3 meses	Cetuximab IV 400 mg/ m ² (Una sola infusión) frente a placebo ECR Período de lavado de 14 días	Dolor medido en los días 4-8 tras intervención Grupo SDRC: Reducción del dolor por SDRC de -1,8 en el grupo de cetuximab en comparación con el placebo a los 4-8 días	1 alergia, 2 RAM	Breve duración de la medición debido a los cambios cutáneos que podría afectar al enmascaramiento

TABLA I (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor, año	Tipo de estudio	Edad media (años)	N.º de pacientes	Criterios de SDRC y localización del SDRC	Duración del SDRC	Medicación	Resultado	Efectos secundarios	Comentarios
Esteroides: SDRC persistente									
Kozin (1981) [40]	Estudio prospectivo	48,3	48 (34 grupo esteroides orales)	RSD-Kozin (38) U/L	Media: 75,9 semanas	Dosis variable de esteroides orales de 60-80 mg inicialmente y reducida gradualmente a lo largo de 3-4 semanas. El bloqueo del ganglio estrellado no informó de la composición del bloqueo	Esteroides orales (n = 34): 63 % de "respuesta" medida mediante una escala de respuesta verbal subjetiva, fuerza de prensión (mmHg), medida de la articulación interfalángica proximal y puntuación de sensibilidad mediante un dolorímetro	No se ha informado	Todo el estudio contaba con 64 pacientes, pero solo 48 cumplían algún criterio de SDRC, ya que 16 tenían un diagnóstico alternativo
Poplawski y cols. (1983) [41]	Estudio prospectivo	31-81	27	Desconocido (antes de las directrices de la IASP) U/L	20 pacientes menos de 12 meses 3 pacientes de 12 a 18 meses 4 pacientes 18-36 meses	Bloqueo intravenoso regional: lidocaína/metilprednisolona 20-30 ml al 1 % xilocaína (sin epinefrina) 80 mg de metilprednisolona durante 30 min	21 extremidades mejoraron en una escala de valoración verbal	Mareos, tinnitus, tromboflebitis, infección	
Munts (2010) [42]	ECR (paralelo)	46	21	IASP U/L Duración del SDRC: de 6 meses a 6 años	Intervención: media de 5 años (2 SD) Control: media de 4 años (2 SD)	60 mg de metilprednisolona intratecal en una sola dosis	No hubo diferencias entre los grupos. El resultado primario se definió como el cambio en el dolor (D-11 en la escala NRS) a las 6 semanas	No se produjeron reacciones adversas graves; 28 reacciones adversas no graves	El estudio se interrumpió prematuramente por falta de eficacia en el análisis intermedio

TABLA I (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor, año	Tipo de estudio	Edad media (años)	N.º de pacientes	Criterios de SDRC y localización del SDRC	Duración del SDRC	Medicación	Resultado	Efectos secundarios	Comentarios
Barballinardo y cols. (2016) [43]	Serie de casos	47	31	B U/L	Mediana de 15 meses	Prednisolona oral 100 mg, con una reducción gradual de 25 mg cada 4 días (total de 1 g en 16 días) en un centro; 60 mg durante 2 semanas y reducción gradual de 20 mg cada 4 días (total de 1,08 g en 22 días) en el segundo centro	Mejora general del dolor de 1 punto en una escala NRS de 1 a 10. 16 pacientes presentaron una reducción de la intensidad del dolor (rango de 0,1 a 8 puntos en una escala NRS de 0 a 10)	6 efectos secundarios graves: malestar general, depresión, vómitos, fatiga	Estudio en dos centros
Van den Berg (2024) [44]	Serie de casos retrospectiva	40,3-43,1	27	IASP U/L	Mediana de 53,3 (pacientes que respondieron al tratamiento) y 42,4 (pacientes que no respondieron al tratamiento) meses	Prednisolona oral: media de 28,9 mg durante 10,5 días. Rango: dosis 10-30 mg; duración 7-21 días	14 de los 27 pacientes que respondieron mostraron una mejoría de los síntomas	5 pacientes describieron efectos secundarios: vómitos, mareos	Todos los pacientes presentaban niveles elevados de sIL-2R, pero no se observaron diferencias entre los que respondieron al tratamiento y los que no respondieron

Abreviaturas: B: Criterios de Budapest; CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; SDRC: síndrome de dolor regional complejo; I: intervención; IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor; IIG: inmunoglobulina intravenosa; L: extremidad inferior; NRS: Escala Numérica de Valoración; NS: no significativo; P: placebo; ECR: ensayo controlado aleatorizado; DRS: distrofia simpática refleja; RAM: evento adverso grave; U: extremidad superior.

TABLA II
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO (UTILIZANDO LA HERRAMIENTA ROB 2)

<i>Estudio</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>	<i>A4</i>	<i>A5</i>	<i>General</i>
Munts y cols. (2010) [42]	Alguna preocupación	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Goebel y cols. (2010) [31]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Dirckx y cols. (2013) [26]	Alguna preocupación	Alguna preocupación	Bajo	Alguna preocupación	Bajo	Alguna preocupación
Manning y cols. (2014) [30]	Bajo	Alguna preocupación	Alguna preocupación	Bajo	Bajo	Alguna preocupación
Goebel, Bisla, Carganillo, Frank, y cols. (2017) [34]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Goebel, Jacob, y cols. (2018) [2]	Bajo	Alguna preocupación	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Kersten y cols. (2019) [39]	Bajo	Alguna preocupación	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Nota: Ámbito 1: con respecto al proceso de aleatorización. Ámbito 2: por desviaciones fuera de la intervención perseguida. Ámbito 3: datos de resultados sin completar. Ámbito 4: sesgo en la medición del resultado. Ámbito 5: sesgo en la selección del resultado notificado.

Talidomida y lenalidomida

La talidomida y la lenalidomida inhiben las citocinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, y aumentan la secreción de la citocina antiinflamatoria IL-10. El primer estudio publicado sobre el uso de la talidomida fue la presentación de un caso en 2003. Describieron [29] a un paciente que comenzaba con la talidomida por la enfermedad de Behçet, quien también tenía un historial de 6 años de SDRC en la rodilla izquierda. El uso de talidomida en dosis bajas condujo a una mejoría inesperada en el dolor de la rodilla con resolución de la alodinia, la disestesia, la sensación de frío y la hiperpatía. Schwartzman [28] describió entonces la utilización de talidomida en 42 pacientes con respuestas sustanciales como una mejor función, curación de lesiones cutáneas, reducción del dolor y menores requerimientos de analgésicos en 7 de los 42 pacientes y una respuesta modesta en 6 pacientes. La definición de respuesta no fue comunicada. Los pacientes con respuesta observaron mejoras tanto en las puntuaciones de dolor como en cambios visibles de la extremidad afectada. Debido al riesgo de toxicidad, se deben cumplir los requisitos de prevención del embarazo en la prescripción de talidomida.

La lenalidomida, un derivado de la talidomida con mayor actividad antiinflamatoria, se estudió en el ensayo clínico aleatorizado más grande que se ha realizado del SDRC, incluyendo a 184 pacientes [30] que utilizaron una dosis de 10 mg diarios. Se incluyeron los pacientes con una duración de > 1 año. La medida de

resultados principal fue una reducción de al menos el 30 % (“respuesta”) en la intensidad promedio diaria del dolor durante 7 días después del tratamiento 3/12 (0–10 NRS). Los eventos adversos fueron la principal razón por la que los pacientes no completaron esta fase del tratamiento. El ensayo no mostró diferencias significativas entre la lenalidomida y el placebo en el análisis intermedio de 12 semanas, y se interrumpió prematuramente, después de que 147 pacientes hubieran completado la fase a ciegas.

Los efectos adversos más comunes del medicamento incluyen sarpullido, diarrea, estreñimiento, náuseas, fatiga, insomnio, prurito, mareos, dolor de cabeza y nasofaringitis.

Micofenolato

Se publicó [2] un ensayo controlado aleatorizado abierto de 12 pacientes con SDRC persistente en un solo centro. Los pacientes fueron elegidos aleatoriamente para recibir micofenolato oral en una dosis de 500-1500 mg dos veces al día, con los cuidados habituales, o solo recibir los cuidados habituales, durante 5,5 meses. Tras este periodo, pasaron al grupo alternativo. No se utilizó placebo. La medida de resultado principal fue la intensidad promedio del dolor frente al valor inicial durante 14 días comenzando 5 meses después de la aleatorización, comparando entre los grupos de micofenolato y control. Se definió a los pacientes con respuesta como pacientes que presentaron una

mejoría de 2 puntos de 0–10 NRS con respecto al valor inicial. Se dispuso de los datos de 9 pacientes para su análisis debido a la pérdida de seguimiento en 3 pacientes durante la fase inicial del tratamiento; más tarde se perdió el seguimiento en otro paciente durante la segunda fase del tratamiento. La diferencia media entre los dos grupos (9 pacientes) al final de la primera fase del tratamiento fue $-2,8$ puntos en la escala NRS (95 % CI $-4,7$ a $-1,0$, $p < 0,01$) en favor del micofenolato. Un análisis de sensibilidad en los 12 pacientes utilizando el método de última observación arrastrada fue también positivo ($-3,7$ a $-0,1$, $p = 0,04$). Hubo cuatro pacientes con respuesta.

Los efectos secundarios hicieron que el 45 % de los pacientes (5 de 11) con micofenolato interrumpiesen el medicamento antes de que se cumplieran los 5,5 meses de duración del estudio. Los efectos secundarios incluyeron un aumento en el dolor, la depresión, el prurito y las náuseas; 4 eventos se clasificaron como graves, habiéndose resuelto todos ellos al final del estudio.

Se llevaron a cabo pruebas sensoriales cuantitativas (QST) en el momento inicial y al final del ensayo. Todos los pacientes mostraron mayor sensibilidad a los estímulos de las pruebas QST en la extremidad afectada en comparación con la extremidad de control no afectada en el inicio. Los pacientes que respondieron al micofenolato demostraron la normalización de estas sensibilidades cutáneas aumentadas. Esto no se observó en los pacientes sin respuesta; sin embargo, un paciente sin respuesta aceptó las pruebas QST al final del estudio, debido a una sensibilidad cutánea continua, y mostró un cambio mínimo en el perfil QST.

Inmunoglobulina

En 5 publicaciones se presentó el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a dosis bajas para el SDRC persistente [31,32,34,46,47], 4 utilizaron inmunoglobulina intravenosa, y una serie de casos ($n = 2$) informó del uso de inmunoglobulina subcutánea. La serie de casos inicial que utilizó dosis de 0,5 a 1 g/kg comunicó una reducción de la intensidad del dolor superior al 70 % en 3 de los 11 pacientes con SDRC.

Un ensayo cruzado aleatorizado posterior con 13 pacientes mostró una reducción del dolor de 1,55 en una escala 0–10 NRS en comparación con solución salina, 6–19 días tras el tratamiento inicial o el tratamiento cruzado con IGIV (0,5 g/kg).

Tachdijan informó de un caso de infusiones mensuales de IGIV (0,5 g/kg) en un paciente con inmunodeficiencia variable común que también padecía SDRC de larga duración en las extremidades inferiores. La IGIV en esta dosis baja de deficiencia inmunológica condujo a una mejora significativa en el dolor y la hinchazón en la extremidad afectada por el SDRC, que se mantuvo en el seguimiento de 2 años.

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y controlado con 111 pacientes, que fue el ensayo académico más grande jamás realizado sobre el SDRC persistente. Utilizamos 0,5 g/kg el día 1 y el día 22, con una fase adicional opcional de etiqueta abierta. Este ensayo no mostró ninguna diferencia significativa en la

inmunoglobulina (0,5 g/kg) en comparación con el placebo (solución salina y albúmina en dosis bajas 0,1 %). Cabe destacar que ningún paciente consiguió más de un 50 % de alivio del dolor al recibir la intervención. En el análisis de subgrupos según la duración de la enfermedad, el sexo, la alergia, la IgG basal o la ansiedad/depresión no se encontraron diferencias.

Los efectos adversos incluyeron dolor de cabeza, náuseas y vómitos, fiebre, hipotensión postural, fatiga y trastornos del sueño. La mayoría fueron autolimitados y los eventos graves fueron poco frecuentes. En el RCT multicéntrico se comunicaron dos eventos adversos (un paciente de cada grupo) durante la fase de tratamiento a ciegas: vómitos y dolores de cabeza autolimitados.

Dos pacientes que respondieron a la inmunoglobulina intravenosa continuaron recibiendo inmunoglobulina (de los 4 originalmente planeados) como inyección subcutánea a 0,5–1 g/kg, y en ambos pacientes se describió un alivio continuo del dolor [32]. Estos dos pacientes fueron reclutados de entre los que respondieron en el primer RCT por Goebel en 2010 [31], y se administró a uno de estos pacientes inmunoglobulina subcutánea mensual durante 3 meses a 0,5 g/kg, mientras que el otro paciente recibió 1 g/kg durante 6 meses, 0,5 g/kg durante 3 meses y 0,25 g/kg durante 3 meses. Ambos pacientes lograron la remisión de los síntomas (intensidad del dolor 0,5 y 2,5 sobre 10 en NRS) a los 12 meses. Desafortunadamente, el ensayo tuvo que interrumpirse prematuramente en julio de 2011, ya que el fármaco fue retirado del uso debido a algunos informes, posteriores a la comercialización, que alertaron sobre eventos tromboembólicos.

Plasmaféresis

La plasmaféresis se utilizó en 3 series de casos [35–37]. Esta tecnología emplea un circuito extracorpóreo que separa la sangre en plasma y sus células componentes. Este plasma es sustituido por otra solución, como la albúmina, y devuelto a la circulación. Como resultado, algunas macromoléculas selectivas como los anticuerpos pueden ser eliminadas de la sangre [48].

En los tres informes se documenta una reducción importante del dolor; los efectos secundarios incluyen hipertensión, dolor de cabeza, hipoglucemia, hipocalcemia y fatiga. Además, dado que el acceso a través de venas periféricas es variable, muchos pacientes requieren la inserción de un catéter intravenoso permanente con efectos secundarios específicos adicionales relacionados. El método depende de la disponibilidad de los servicios de plasmaféresis.

La serie de casos más grande, de Aradillas y cols. [36], informó retrospectivamente acerca de 33 pacientes, cada uno de los cuales recibió un “ciclo” inicial de plasmaféresis de tratamientos de intercambio de plasma (de 2–3 horas de duración cada uno) en un periodo de 2–3 semanas. La cifra media de tratamientos durante este periodo fue de 7,1 (en un rango 5–11). Treinta pacientes fueron designados como *respondedores* y comunicaron una disminución promedio grupal de la intensidad del dolor en NRS del 64 % con

una reducción de 2 sobre 10 *NRS* para cada paciente; tres pacientes no respondieron. Para los 33 pacientes, hubo una mejora en la puntuación en *Short Form McGill* de un promedio de 135,5 (95 % CI 111–149,9) a 45 (95 % CI 37,3–74).

Quince pacientes continuaron con la plasmaféresis a largo plazo después de este periodo inicial de 2–3 semanas, comunicando una reducción continua en la intensidad del dolor. Ocho pacientes que respondieron a la plasmaféresis utilizaron posteriormente terapias inmunológicas sistémicas, incluyendo micofenolato ($n = 5$), adalimumab ($n = 1$) y corticosteroides sistémicos ($n = 2$) para mantener la reducción de los síntomas, e informaron de una intensidad de dolor media de 4 sobre 10 con un rango de 3 a 6.

Inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-I)

Dos informes describen el uso de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) en el SDRC [38,39]. La inhibición de este receptor en el tratamiento del cáncer puede ralentizar la progresión de los cánceres en los que el *EGFR* está sobreexpresado, y algunas observaciones clínicas fortuitas demostraron que el dolor neuropático concomitante mejora [49]. La justificación para el uso de esta clase de fármacos se vio además respaldada por modelos de dolor neuropático en roedores tratados con inhibición del *EGFR* [50]. Aunque sus mecanismos analgésicos no están claros, se sabe que la inhibición del *EGFR* bloquea la función de los macrófagos y los linfocitos T reguladores [51].

Ambas publicaciones describían estudios con pacientes que padecían dolor neuropático incluyendo a pacientes con SDRC, en lugar de estudios específicos únicamente sobre el SDRC. El primero fue la presentación de un caso de 20 pacientes con dolor neuropático tratados con *EGFR-I*, uno de los cuales tenía el SDRC. Este único paciente experimentó una profunda reducción en la intensidad del dolor de 9,5 puntos en *NRS*.

Posteriormente se llevó a cabo un ensayo cruzado aleatorizado con IV centixumab en 14 pacientes con dolor neuropático. Entre todos los pacientes, la mejoría con respecto a la intensidad del dolor fue de 1,73 puntos en *NRS* a partir del valor inicial y no fue estadísticamente significativo. Cabe destacar que la duración de la evaluación fue corta (el dolor se evaluó durante un periodo de 5 días en los días 4–8 tras la infusión de centixumab o placebo, lo que sugiere un rápido inicio del efecto).

Se utilizó un periodo de lavado de 14 días entre los dos periodos de cruce, pero algunos pacientes que experimentaron alivio del dolor no volvieron a su nivel de dolor basal durante ese tiempo. De forma independiente, los autores informaron sobre un inicio más lento y un efecto máximo de alivio del dolor más tardío en el grupo con SDRC al compararlo con el grupo del dolor neuropático; el efecto máximo se produjo el día 14, mientras que, para el grupo con dolor neuropático, tuvo lugar el día 3.

En el grupo del SDRC, el dolor basal fue de 5,8 y el dolor posterior al placebo fue de 5,9, mientras que el dolor basal con cetuximab fue de 6,6, disminuyendo

a 4,7. Esto sugiere que el grupo del SDRC podría responder ligeramente mejor al *EGFR-I*.

A todos los pacientes se les ofreció centixumab a etiqueta abierta tras la finalización de la fase en ciego y se informó de que experimentaron una reducción del dolor; un paciente continuó con el tratamiento oral con *EGFR-I* (erlotinib) tras el ensayo. Una limitación ha sido la corta duración de la evaluación, ya que el dolor se midió entre 4 y 8 días tras el tratamiento.

Los efectos secundarios descritos incluyen sarpullido, náuseas, vómitos, fatiga, diarrea y dolor de cabeza. Las reacciones adversas más comunes fueron las erupciones cutáneas.

Esteroides

Si bien el tratamiento con glucocorticoides se ha estudiado con frecuencia en el SDRC, muchos de los estudios se llevaron a cabo en etapas tempranas del SDRC de menos de un año, mientras que solo algunos estudios se centraron en los pacientes con SDRC persistente (> 1 año). Las acciones inmunosupresoras de los esteroides sobre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo incluyen la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias por macrófagos, la supresión de las actividades de neutrófilos, células B y células T, entre otras [52]. Los esteroides también reducen la producción de ciclooxigenasa inflamatoria mediante la supresión del ARNm en los tejidos periféricos como el endotelio vascular.

Se identificaron cinco estudios [40–44,53]. Se administraron esteroides por vía oral, mediante bloqueo regional intravenoso o mediante una vía intratecal de dosis única. Los estudios de esteroides administrados por vía oral fueron series de casos no controladas que mostraron una mejora en una proporción de pacientes con SDRC.

Los primeros estudios sobre esteroides en el SDRC persistente fueron presentados por Kozin [40] y Poplawski [41] utilizando esteroides orales o bloqueos regionales intravenosos con metilprednisolona, respectivamente. Los criterios utilizados para el diagnóstico de SDRC en estos estudios fueron anteriores a las definiciones de la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) y clasificaron a los pacientes en 5 grupos basados en los síntomas clínicos de dolor, sensibilidad, inestabilidad vasomotora e hinchazón. Kozin describió la mejoría subjetiva del dolor como “excelente” (> 75 % de alivio del dolor) en un 40 %, “buena” (50 %–75 % de alivio del dolor) en un 23 %, “considerable” (25 %–50 % de alivio del dolor) en un 9 %, y “escasa” (< 25 % de alivio del dolor) en un 29 % de los 64 pacientes que utilizaron corticosteroides orales en dosis decrecientes comenzando con 60 a 80 mg durante 3–4 semanas; también se mejoraron las medidas objetivas como la dolorimetría. Poplawski utilizó un bloqueo regional intravenoso con xilocaína y metilprednisolona. Veintiuno de los veintiocho mostraron una mejoría subjetiva, y once pacientes tenían poco o ningún dolor con un rango completo de movimiento.

Posteriormente se evaluó la administración intratecal de esteroides en un ensayo controlado aleatorizado, que se interrumpió prematuramente ya que no había

habido ninguna mejora en un análisis intermedio previamente planificado. El efecto secundario más común fue la cefalea postpunción dural, probablemente debido al uso de agujas de calibre 20-22 de diámetro. Esto se observó en el grupo de esteroides y también en el grupo de placebo.

Barbalinardo [43] presentó los resultados de las experiencias de dos centros con esteroides orales con el SDRC. Ambos centros utilizaron una dosis decreciente de esteroides, un total de 1-1,06 g de prednisolona. La intensidad general del dolor mejoró en 1 de 10 en *NRS*; 3 pacientes de 31 mostraron una mejora con respecto al dolor superior al 50 %.

DEBATE

A pesar de los informes prometedores de estudios no controlados, no hemos encontrado evidencia de alta calidad de que las inmunoterapias actuales sean eficaces en el SDRC persistente.

Hemos encontrado estudios clínicos que informan sobre el tratamiento con antagonistas del TNF-alfa, inmunoglobulinas en dosis bajas, plasmaféresis, talidomida y lenalidomida, micofenolato, corticosteroides e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*-I). Estos fármacos se administraron con regímenes de dosificación y frecuencia basados en su uso para otras afecciones médicas. Aún no se ha explorado la dosificación específica de los fármacos para el SDRC.

Solo 7 de los 23 estudios incluidos fueron ensayos aleatorizados y controlados, y solo dos involucraron a más de 100 pacientes.

Se observaron efectos positivos del tratamiento en series de casos no controladas o en pequeños ensayos controlados aleatorizados, pero no en ensayos más grandes y de mayor calidad. Esto coincide con los hallazgos en otras intervenciones médicas [54] y puede explicarse por sesgos sistémicos inherentes en ensayos más pequeños, lo que sesga positivamente los resultados [55]. En el SDRC persistente, pequeños ensayos iniciales con la evaluación de inmunoglobulinas intravenosas en dosis bajas y lenalidomida eran prometedores, pero después, los ensayos aleatorizados multicéntricos de mayor tamaño no mostraron ninguna mejora en comparación con el placebo. Un ensayo controlado aleatorizado bien realizado de una única administración intratecal de glucocorticoide fue negativo en el contexto de informes positivos de cohortes de pacientes no controlados tratados con esteroides orales. Se eligió la vía intratecal con el objetivo de maximizar el beneficio inmunosupresor sobre los mecanismos espinales. Cabe destacar que el único ensayo controlado aleatorizado disponible que evaluaba el tratamiento anti-TNF con infliximab, que se llevó a cabo tras la publicación de informes de casos y estudios de casos positivos, se interrumpió prematuramente debido a una captación insuficiente de participantes; por tanto, sus resultados negativos son preliminares. El tratamiento con micofenolato logró una reducción significativa del dolor de -2,8 *NRS* en comparación con el placebo en un pequeño ensayo aleatorizado abierto. El inhibidor del *EGFR* cetuximab pareció ser eficaz en un subgrupo

muy pequeño de pacientes incluidos con SDRC en un pequeño ensayo controlado aleatorizado.

Es posible que algunos subgrupos de pacientes en ensayos negativos presenten respuestas de tratamiento reales ("respondedores"), y se puedan identificar como "análisis de respondedores". La respuesta promedio al placebo para el alivio del dolor en ensayos controlados en el SDRC persistente es inferior al 5 %, lo que sugiere que un verdadero grupo con respuesta puede ser identificado más fácilmente en esta condición que en condiciones de dolor asociadas con respuestas inespecíficas más amplias, como el síndrome del intestino irritable [56,57]. Con respecto a los dos ensayos negativos de mayor tamaño identificados en la presente revisión, el *RCT* con dosis bajas de IGIV informó de que ningún paciente del grupo activo logró un alivio del dolor > 50 %, lo que hace improbable que falte un grupo de verdaderos respondedores [33]. En el ensayo controlado aleatorizado de lenalidomida, más de un 30 % de alivio del dolor fue lo que logró el 16,1 % tanto en el grupo del fármaco como en el del placebo; el 50 % de los respondedores no fueron notificados. En el ensayo de metilprednisolona intratecal, aunque los efectos generales no difirieron significativamente del placebo, en una escala de impresión global del cambio del paciente de 7 puntos, dos mejoraron pero tres empeoraron en el grupo de tratamiento. Observamos que algunos estudios de menor calidad notifican tasas de "respuesta" que corresponden a pacientes con *cualquier* mejora en los síntomas, incluyendo el dolor, en lugar de mejoras en medidas discretas predefinidas; por lo tanto, en dichos ensayos, incluso las mejoras pequeñas y clínicamente insignificantes pueden haber sido identificadas como "respuesta". Como consecuencia, en conjunto, el análisis de respuestas no proporcionó información adicional útil en los ensayos revisados.

Una limitación al evaluar la relevancia de los resultados en estudios de baja calidad en nuestra revisión es que los resultados de las categorías distintas al dolor (tales como las funcionales, psicológicas y de calidad de vida) fueron escasamente notificados. La mayoría de las series de un solo grupo o los informes de casos utilizaron como única medida de resultado una puntuación de dolor; esto también hace que cualquier decisión sobre la conducta de los siguientes ensayos controlados aleatorizados sea complicada. Los estudios más antiguos frecuentemente medían el dolor con una puntuación en escala de calificación verbal, y ello limita la capacidad de valoración del alcance de las experiencias relacionadas con el dolor [58], lo que complica aún más la comprensión de las respuestas al tratamiento.

Además de su dolor espontáneo, muchos pacientes con SDRC padecen una discapacidad funcional y psicosocial; estos problemas están relacionados, en parte, con características específicas del SDRC, tales como negligencia de las extremidades y trastornos sensoriales dolorosos. Las terapias que abordan estos problemas pueden ser valiosas, incluso si el dolor espontáneo no mejora.

Las recomendaciones *COMPACT* (*Core Outcome Measures for Complex Regional Pain Syndrome Clinical Trials*) publicadas en 2017 [59] fueron elaboradas para estandarizar las medidas de resultados, mejorar la coherencia en los ensayos sobre el SDRC y mejorar la

calidad y la colaboración. La mayoría de los ensayos comenzaron antes de que estas recomendaciones fueran publicadas, y se espera que los ensayos futuros se beneficien de esta estandarización. Un uso cada vez mayor de estas recomendaciones tiene como objetivo la superación de la heterogeneidad anteriormente mencionada a la hora de realizar los informes, aunque se aplicará a los ensayos clínicos y no a las series de casos.

Una alteración sensorial dominante del SDRC es una mayor sensibilidad al dolor de la extremidad afectada a la presión o al movimiento articular, que puede ser extrema [60]. Los tratamientos ideales podrían estar dirigidos al dolor espontáneo de las extremidades y también a reducir la discapacidad física derivada de una extremidad que devuelve señales dolorosas al ser usada o tocada. Cabe destacar que lo que se mide en los modelos de roedores, usados para desarrollar nuevos medicamentos inmunitarios, a menudo se asemeja más, de hecho, a las sensibilidades dolorosas que al dolor espontáneo. Existe evidencia preliminar de laboratorio de que el TNF-alfa puede desempeñar un papel en la hipersensibilidad del SDRC, ya que unos niveles más altos de suero se asocian con la hipersensibilidad mecánica de la piel, pero no con el dolor espontáneo [61]. Rara vez se informó sobre ensayos acompañados por pruebas *QST*, a pesar de que existe evidencia de que así se podría añadir información de valor [62]. Goebel y cols. señalaron que la *respuesta* al micofenolato observada en 4 de 12 participantes en el ensayo controlado aleatorizado también incluía una mejora significativa, incluso una normalización en las sensibilidades cutáneas, según lo comprobado con el *Quantitative Sensory Testing* mecánico [1,2]. Curiosamente, los “no respondedores” en el ensayo de micofenolato consideraron el procedimiento *QST* mecánico tan doloroso que todos menos uno rechazaron volver a realizarlo al final del ensayo. En consonancia con esto, los investigadores del ensayo controlado aleatorizado de lenalidomida constataron que las mediciones del volumen de las extremidades y las pruebas sensoriales cuantitativas (*QST*) eran “difíciles de ejecutar”, quizá debido a una escasa tolerancia. La inclusión de pruebas *QST* en los ensayos clínicos sobre el SDRC parece útil pero algunas modalidades pueden ser mal toleradas al inicio.

Dada la gravedad de la afección del SDRC y la evidencia de la participación inmunitaria, resulta desalentador que solo se hayan llevado a cabo algunos ensayos controlados aleatorizados. El reclutamiento de grupos de pacientes lo suficientemente grandes para ensayos confirmatorios es un desafío para el SDRC, que ha sido considerado globalmente como una enfermedad huérfana [63], es decir, con una prevalencia supuesta de $< 1/2000$; el SDRC *persistente* solo representa aproximadamente la quinta parte de la ya pequeña población con SDRC [64]. Los desafíos de captación de participantes podrían acentuarse en el caso de que las terapias inmunológicas se dirigiesen a subgrupos específicos del SDRC, si lo propusiesen las observaciones clínicas o de laboratorio [13].

Entre las lecciones aprendidas, los estudios definitivos sobre el SDRC persistente probablemente tendrán que ser multicéntricos para garantizar tamaños de muestra suficientes, debido a la rareza de esta afección. Anteriormente desarrollamos estrategias de reclutamiento para abordar las dificultades de captación en el SDRC

persistente para un ensayo multicéntrico que lograra alcanzar el objetivo de reclutamiento [65]. Entre los puntos relevantes se incluyó establecer la tasa de reclutamiento de manera adecuada con datos de estudios previos y referencias actuales, comunicándose dentro de las redes de investigación, con información de pacientes clara, gestión del ensayo clínico bajo la estrecha supervisión de los investigadores principales, y retención de los pacientes mediante el análisis de los obstáculos para la participación. Algunas estrategias adicionales incluyen la realización de diseños de ensayos de retirada aleatorizados con inscripción enriquecida [66], o el uso de biomarcadores, como los *SNP* genéticos descubiertos recientemente en varones caucásicos con SDRC persistente, que de hecho parecen apuntar parcialmente hacia variantes inmunes permisivas [67]. La estandarización de futuros ensayos con las recomendaciones *COMPACT* sobre las medidas de resultados serán de ayuda con respecto a la calidad, las comparativas y la colaboración entre los centros.

Cualquier efecto beneficioso real derivado del tratamiento precoz puede ser difícil de diferenciar de esta mejora espontánea. Independientemente de ello, el valor en relación con los balances riesgo-beneficio y coste-beneficio de emplear precozmente tratamientos complejos, en lugar de o además de intervenciones de rutina, en una condición que probablemente mejorará de forma natural, puede ser difícil de medir.

Dado que las características clínicas y la discapacidad del paciente con SDRC implican mecanismos múltiples, es posible que una única modalidad terapéutica sea insuficiente, y podría ser necesario un enfoque multimecánico. Hemos encontrado que los datos de los ensayos clínicos de agentes inmunomoduladores son limitados, y los datos que existen a menudo son de escasa calidad. La promesa de nuevas terapias que utilizan un enfoque basado en el sistema inmunitario se basa en la acumulación de evidencia de laboratorio de la contribución inmunitaria a la fisiopatología del SDRC [5,8,9,11,14,68-72]; es posible que las anomalías inmunitarias específicas identificadas en el SDRC puedan requerir nuevos tipos de terapias inmunológicas. Los desafíos a la hora de diseñar ensayos clínicos grandes y de alta calidad están relacionados con los obstáculos de reclutamiento, los cuales pueden superarse con enfoques multicéntricos.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

El presente estudio fue diseñado por A.G. y D.P. La búsqueda fue llevada a cabo por D.P. y J.R. Los datos fueron analizados por D.P. y A.G., y los resultados fueron examinados de forma crítica por todos los autores. D.P. tuvo un papel principal en la preparación del manuscrito, que fue editado por A.G. Todos los autores han aprobado la versión final del manuscrito y acuerdan su responsabilidad hacia todos los aspectos del presente trabajo.

CONFLICTOS DE INTERESES

D.P., J.R., ninguno; A.G. ha recibido honorarios de consultoría de UCB Biopharma y Clerkenwell Health y

apoyo a la investigación de Pain Relief Foundation, Liverpool (Reino Unido).

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación específica para el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Goebel, A., C. H. Barker, L. Turner-Stokes, et al. 2018. "Complex Regional Pain Syndrome in Adults: UK Guidelines for Diagnosis, Referral and Management in Primary and Secondary Care." RCP London. https://www.rcp.ac.uk/media/4uijppdz/complex-regional-pain-syndrome-in-adults-second-edition_0.pdf.
- Goebel, A., A. Jacob, B. Frank, et al. 2018. "Mycophenolate for Persistent Complex Regional Pain Syndrome, a Parallel, Open, Randomised, Proof of Concept Trial." *Scandinavian Journal of Pain* 18: 29–37.
- Harden, R. N., C. S. McCabe, A. Goebel, et al. 2022. "Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition." *Pain Medicine* 23: S1–S53.
- Marinus, J., G. L. Moseley, F. Bircklein, et al. 2011. "Clinical Features and Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome." *Lancet Neurology* 10: 637–648.
- Bircklein, F., S. K. Ajit, A. Goebel, R. Perez, and C. Sommer. 2018. "Complex Regional Pain Syndrome—Phenotypic Characteristics and Potential Biomarkers." *Nature Reviews Neurology* 14: 272–284.
- McInnes, I. B., and E. M. Gravallese. 2021. "Immune-Mediated Inflammatory Disease Therapeutics: Past, Present and Future." *Nature Reviews Immunology* 21: 680–686.
- Ferraro, M. C., N. E. O'Connell, C. Sommer, et al. 2024. "Complex Regional Pain Syndrome: Advances in Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment." *Lancet Neurology* 23: 522–533.
- David Clark, J., V. L. Tawfik, M. Tajerian, and W. S. Kingery. 2018. "Autoinflammatory and Autoimmune Contributions to Complex Regional Pain Syndrome." *Molecular Pain* 14: 1744806918799127.
- Parkitny, L., J. H. McAuley, F. Di Pietro, et al. 2013. "Inflammation in Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Neurology* 80: 106–117.
- Kingery, W. S. 2010. "Role of Neuropeptide, Cytokine, and Growth Factor Signaling in Complex Regional Pain Syndrome." *Pain Medicine* 11: 1239–1250.
- Pohoczky, K., J. Kun, N. Szentés, et al. 2022. "Discovery of Novel Targets in a Complex Regional Pain Syndrome Mouse Model by Transcriptomics: TNF and JAK-STAT Pathways." *Pharmacological Research* 182: 106347.
- Uceyler, N., T. Eberle, R. Rolke, F. Bircklein, and C. Sommer. 2007. "Differential Expression Patterns of Cytokines in Complex Regional Pain Syndrome." *Pain* 132: 195–205.
- Goebel, A., F. Bircklein, F. Brunner, et al. 2021. "The Valencia Consensus- Based Adaptation of the IASP Complex Regional Pain Syndrome Diagnostic Criteria." *Pain* 162: 2346–2348.
- Helyes, Z., V. Tekus, N. Szentés, et al. 2019. "Transfer of Complex Regional Pain Syndrome to Mice via Human Autoantibodies Is Mediated by Interleukin-1-Induced Mechanisms." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116: 13067–13076.
- Cuhadar, U., C. Gentry, N. Vastani, et al. 2019. "Autoantibodies Produce Pain in Complex Regional Pain Syndrome by Sensitizing Nociceptors." *Pain* 160: 2855–2865.
- Mountford, R., B. L. Adler, D. Andersson, et al. 2024. "Antibody-Mediated Autoimmunity in Symptom-Based Disorders: Position Statement and Proceedings From an International Workshop." *Pain Reports* 9: e1167.
- Lenz, M., N. Uceyler, J. Frettlöh, et al. 2013. "Local Cytokine Changes in Complex Regional Pain Syndrome Type I (CRPS I) Resolve After 6 Months." *Pain* 154: 2142–2149.
- Dimova, V., M. S. Herrnberger, F. Escolano-Lozano, et al. 2020. "Clinical Phenotypes and Classification Algorithm for Complex Regional Pain Syndrome." *Neurology* 94: e357–e367.
- Enax-Krumova, E. K., M. Lenz, J. Frettlöh, et al. 2017. "Changes of the Sensory Abnormalities and Cortical Excitability in Patients With Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Extremity After 6 Months of Multimodal Treatment." *Pain Medicine* 18: 95–106.
- Reimer, M., T. Remppe, C. Diedrichs, R. Baron, and J. Gierthmühlen. 2016. "Sensitization of the Nociceptive System in Complex Regional Pain Syndrome." *PLoS One* 11: e0154553.
- Chevreau, M., X. Romand, P. Gaudin, R. Juvin, and A. Baillet. 2017. "Bisphosphonates for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Versus Placebo." *Joint, Bone, Spine* 84: 393–399.
- Zhu, H., B. Wen, J. Xu, Y. Zhang, L. Xu, and Y. Huang. 2024. "Efficacy and Safety of Pharmacological Treatment in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Pharmaceuticals (Basel)* 17: 811.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, et al. 2021. "The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews." *Revista Española de Cardiología* 74: 790–799.
- Huygen, F. J., S. Niehof, F. J. Zijlstra, P. M. van Hagen, and P. L. van Daele. 2004. "Successful Treatment of CRPS 1 With Anti-TNF." *Journal of Pain and Symptom Management* 27: 101–103.
- Eisenberg, E., I. Sandler, R. Treister, E. Suzan, and M. Haddad. 2013. "Anti Tumor Necrosis Factor—Alpha Adalimumab for Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS-I): A Case Series." *Pain Practice* 13: 649–656.
- Dirckx, M., G. Groeneweg, F. Wesseldijk, D. L. Stronks, and F. J. P. M. Huygen. 2013. "Report of a Preliminary Discontinued Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Anti-Tnf-Alpha Chimeric Monoclonal Antibody Infliximab in Complex Regional Pain Syndrome." *Pain Practice* 13: 633–640.
- van den Berg, C., M. Dirckx, F. J. P. M. Huygen, and J. Tiemensma. 2023. "Effectiveness of Infliximab in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Case Series." *Journal of Pain Research* 16: 1915–1926.
- Schwartzman, R., E. Chevien, and K. Bengtson. 2003. "Thalidomide Has Activity in Treating Complex Regional Pain Syndrome." *Archives of Internal Medicine* 163: 1487–1488.
- Ching, D. W. T., A. McClintock, and F. Beswick. 2003. "Successful Treatment With Low-Dose Thalidomide in a Patient With Both Behcet's Disease and Complex Regional Pain Syndrome Type I: Case Report." *Journal of Clinical Rheumatology* 9: 96–98.
- Manning, D. C., G. Alexander, J. C. Arezzo, et al. 2014. "Lenalidomide for Complex Regional Pain Syndrome Type 1:

- Lack of Efficacy in a Phase II Randomized Study." *Journal of Pain* 15: 1366–1376.
31. Goebel, A., A. Baranowski, K. Maurer, A. Ghiai, C. McCabe, and G. Ambler. 2010. "Intravenous Immunoglobulin Treatment of the Complex Regional Pain Syndrome A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 152: 152–158.
 32. Goebel, A., S. Misbah, K. MacIver, et al. 2013. "Immunoglobulin Maintenance Therapy in Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome, an Open Study." *Rheumatology* 52: 2091–2093.
 33. Goebel, A., J. Bisla, R. Carganillo, et al. 2017. "A Randomised Placebo-Controlled Phase III Multicentre Trial: Low-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment for Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome (LIPS Trial) (Southampton [UK])."
 34. Goebel, A., J. Bisla, R. Carganillo, et al. 2017. "Low-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment for Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 167: 476–483.
 35. Goebel, A., S. Jones, S. Domman, T. Callaghan, and G. Sprotte. 2014. "Treatment of Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome With Therapeutic Plasma Exchange: A Preliminary Case Series of Patients Treated in 2008-2014." *Pain Medicine* 15: 2163–2164.
 36. Aradillas, E., R. J. Schwartzman, J. R. Grothusen, A. Goebel, and G. M. Alexander. 2015. "Plasma Exchange Therapy in Patients With Complex Regional Pain Syndrome." *Pain Physician* 18: 383–394.
 37. Blaes, F., B. Dharmalingam, M. Tschernatsch, et al. 2015. "Improvement of Complex Regional Pain Syndrome After Plasmapheresis." *European Journal of Pain* 19: 503–507.
 38. Kersten, C., M. G. Cameron, B. Laird, and S. Mjaland. 2015. "Epidermal Growth Factor Receptor-Inhibition (EGFR-I) in the Treatment of Neuropathic Pain." *British Journal of Anaesthesia* 115: 761–767.
 39. Kersten, C., M. G. Cameron, A. G. Bailey, et al. 2019. "Relief of Neuropathic Pain Through Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition: A Randomized Proof-Of-Concept Trial." *Pain Medicine* 20: 2495–2505.
 40. Kozin, F., L. M. Ryan, G. F. Carerra, J. S. Soin, and R. L. Wortmann. 1981. "The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSDS). III. Scintigraphic Studies, Further Evidence for the Therapeutic Efficacy of Systemic Corticosteroids, and Proposed Diagnostic Criteria." *American Journal of Medicine* 70: 23–30.
 41. Poplawski, Z. J., A. M. Wiley, and J. F. Murray. 1983. "Post-Traumatic Dystrophy of the Extremities." *Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 65: 642–655.
 42. Munts, A. G., A. A. van der Plas, M. D. Ferrari, I. M. Teepe-Twiss, J. Marinus, and J. J. van Hilten. 2010. "Efficacy and Safety of a Single Intrathecal Methylprednisolone Bolus in Chronic Complex Regional Pain Syndrome." *European Journal of Pain* 14: 523–528.
 43. Barbalinardo, S., S. A. Loer, A. Goebel, and R. S. Perez. 2016. "The Treatment of Longstanding Complex Regional Pain Syndrome With Oral Steroids." *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 17: 337–343.
 44. van den Berg, C., F. Huygen, and J. Tiemensma. 2024. "The Efficacy of Oral Corticoids in Treating Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Cohort Study." *Pain Practice* 24: 394–403.
 45. McGuinness, L. A., and J. P. T. Higgins. 2021. "Risk-Of-Bias Visualization (Robvis): An R Package and Shiny Web App for Visualizing Risk-Of-Bias Assessments." *Research Synthesis Methods* 12: 55–61.
 46. Goebel, A., S. Netal, R. Schedel, and G. Sprotte. 2002. "Human Pooled Immunoglobulin in the Treatment of Chronic Pain Syndromes." *Pain Medicine* 3: 119–127.
 47. Tachdjian, R. 2013. "Complex Regional Pain Syndrome Treated With Intravenous Immunoglobulin in a Patient With Common Variable Immune Deficiency." *Pain and therapy* 2: 129–134.
 48. Schwartz, J., A. Padmanabhan, N. Aqai, et al. 2016. "Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue." *Journal of Clinical Apheresis* 31: 149–162.
 49. Kersten, C., M. G. Cameron, and S. Mjaland. 2013. "Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR)-Inhibition for Relief of Neuropathic Pain—A Case Series." *Scandinavian Journal of Pain* 4: 3–7.
 50. Martin, L. J., S. B. Smith, A. Khoutorsky, et al. 2017. "Epilegulin and EGFR Interactions Are Involved in Pain Processing." *Journal of Clinical Investigation* 127: 3353–3366.
 51. MacDonald, F., and D. M. W. Zais. 2017. "The Immune System's Contribution to the Clinical Efficacy of EGFR Antagonist Treatment." *Frontiers in Pharmacology* 8: 575.
 52. Cain, D. W., and J. A. Cidlowski. 2017. "Immune Regulation by Glucocorticoids." *Nature Reviews. Immunology* 17: 233–247.
 53. Kozin, F., D. J. McCarty, J. Sims, and H. Genant. 1976. "The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. I. Clinical and Histologic Studies: Evidence for Bilaterality, Response to Corticosteroids and Articular Involvement." *American Journal of Medicine* 60: 321–331.
 54. Heneghan, C., B. Goldacre, and K. R. Mahtani. 2017. "Why Clinical Trial Outcomes Fail to Translate Into Benefits for Patients." *Trials* 18: 122.
 55. Schwab, S., G. Kreiliger, and L. Held. 2021. "Assessing Treatment Effects and Publication Bias Across Different Specialties in Medicine: A Meta-Epidemiological Study." *BMJ Open* 11: e045942.
 56. Mbizvo, G. K., S. J. Nolan, T. J. Nurmikko, and A. Goebel. 2015. "Placebo Responses in Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Pain* 16: 99–115.
 57. Bosman, M., S. Elsenbruch, M. Corsetti, et al. 2021. "The Placebo Response Rate in Pharmacological Trials in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 6: 459–473.
 58. Sullivan, M. D., and J. C. Ballantyne. 2016. "Must We Reduce Pain Intensity to Treat Chronic Pain?" *Pain* 157: 65–69.
 59. Grieve, S., F. Rsgm Perez, F. Birklein, et al. 2017. "Recommendations for a First Core Outcome Measurement Set for Complex Regional Pain Syndrome Clinical sStudies (COM-PACT)." *Pain* 158: 1083–1090.
 60. Drummond, P. D., P. M. Finch, F. Birklein, M. Stanton-Hicks, and L. F. Knudsen. 2018. "Hemisensory Disturbances in Patients With Complex Regional Pain Syndrome." *Pain* 159: 1824–1832.
 61. Maihofner, C., H. O. Handwerker, B. Neundorfer, and F. Birklein. 2005. "Mechanical Hyperalgesia in Complex Regional Pain Syndrome: A Role for TNF-Alpha?" *Neurology* 65: 311–313.
 62. Sachau, J., C. Appel, M. Reimer, et al. 2023. "Test-Retest Reliability of a Simple Bedside-Quantitative Sensory Testing Battery for Chronic Neuropathic Pain." *Pain Reports* 8: e1049.

63. European Medicines Agency. 2022. "Orphan Designation." <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/orphan-designation>.
64. de Mos, M., A. G. de Bruijn, F. J. Huygen, J. P. Dieleman, B. H. Stricker, and M. C. Sturkenboom. 2007. "The Incidence of Complex Regional Pain Syndrome: A Population-Based Study." *Pain* 129: 12–20.
65. Bisla, J., G. Ambler, B. Frank, et al. 2020. "Successful and Unsuccessful Recruitment and Retainment Strategies in a UK Multicentre Drug Trial for a Rare Chronic Pain Condition Which Performed Above Target." *British Journal of Pain* 14: 171–179.
66. Katz, N. 2021. "Design and Conduct of Confirmatory Chronic Pain Clinical Trials." *Pain Reports* 6: e845.
67. Shaikh, S. S., A. Goebel, M. C. Lee, et al. 2024. "Evidence of a Genetic Background Predisposing to Complex Regional Pain Syndrome Type 1." *Journal of Medical Genetics* 61: 163–170.
68. Dubuis, E., V. Thompson, M. I. Leite, et al. 2014. "Longstanding Complex Regional Pain Syndrome Is Associated With Activating Autoantibodies Against Alpha-1a Adrenoceptors." *Pain* 155: 2408–2417.
69. Goebel, A., and F. Blaes. 2013. "Complex Regional Pain Syndrome, Prototype of a Novel Kind of Autoimmune Disease." *Autoimmunity Reviews* 12: 682–686.
70. Hartmannsberger, B., S. Scriba, C. Guidolin, et al. 2024. "Transient Immune Activation Without Loss of Intraepidermal Innervation and Associated Schwann Cells in Patients With Complex Regional Pain Syndrome." *Journal of Neuroinflammation* 21: 23.
71. Wen, B., Y. Pan, J. Cheng, L. Xu, and J. Xu. 2023. "The Role of Neuroinflammation in Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review." *Journal of Pain Research* 16: 3061–3073.
72. van den Berg, C., P. N. de Bree, F. Huygen, and J. Tiemensma. 2022. "Glucocorticoid Treatment in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review." *European Journal of Pain* 26: 2009–2035.