

Controversia justificada acerca de los esteroides particulados epidurales

A justified controversy about epidural particulate steroids

Antonio Ismael Aparicio Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6899-342X>

Alexis Ramón Pineda González² <https://orcid.org/0000-0002-2686-2077>

Yaima Rizo Fiallo¹ <https://orcid.org/0000-0002-5564-5530>

¹Complejo Científico Ortopédico Internacional “Frank País”. La Habana. Cuba.

²Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia. aiam@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: La administración epidural de esteroides constituye un pilar del tratamiento del dolor radicular cervical y lumbosacro.

Objetivo: Describir los mecanismos fisiológicos y características farmacológicas de los corticosteroides utilizados en el tratamiento del dolor, así como las complicaciones derivadas de la administración epidural de esteroides particulados.

Métodos: Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en bases de datos científicas como Cochrane Database of Systematic Reviews, Pubmed/Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, EBSCOhost, ScienceDirect, OVID y el buscador académico Google Scholar, en los meses de julio a septiembre del año 2020.

Desarrollo: Los corticoides utilizados en la medicina del dolor son derivados de la prednisolona. Estos se clasifican en particulados (de depósito, de suspensión) o no particulados (de dilución), en función de la presencia o ausencia de un componente molecular sólido (moléculas tipo éster, insolubles en agua). Los fármacos más empleados son la dexametasona, betametasona, triamcinolona y metilprednisolona.

Conclusiones: La administración epidural de esteroides particulados está relacionada con la incidencia de complicaciones graves, aunque poco frecuentes, como paraplejía, tetraplejía, infarto de la médula espinal, hemorragia y edema cerebral. La evidencia disponible muestra una efectividad analgésica similar a los compuestos no particulados. Por lo tanto, no se recomienda su utilización rutinaria durante el abordaje del espacio epidural.

Palabras clave: esteroides; corticoides; esteroides particulados; esteroides no particulados; epidural.

ABSTRACT

Introduction: Epidural administration of steroids is a cornerstone for the treatment of cervical and lumbosacral radicular pain.

Objective: To describe the physiological mechanisms and pharmacological characteristics of the corticosteroids used for pain treatment, as well as the complications derived from the epidural administration of particulate steroids.

Methods: A nonsystematic review of the literature was carried out, from July to September 2020, in scientific databases such as *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Pubmed/Medline*, *EMBASE*, *Scopus*, *Web of Science*, *EBSCOhost*, *ScienceDirect*, *OVID* and the academic search engine *Google Scholar*.

Development: The corticoids used in pain medicine are derived from prednisolone. These are classified into particulate (deposit, suspension) or non-particulate (dilution), depending on the presence or absence of a solid molecular component (ester-type molecules, insoluble in water). The most commonly used drugs are dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, and methylprednisolone.

Conclusions: The epidural administration of particulate steroids is related to the incidence of serious, although infrequent, complications, such as paraplegia, tetraplegia, spinal cord infarction, hemorrhage and cerebral edema. Available evidence shows analgesic effectiveness similar to that of non-particulate compounds. Therefore, its routine usage is not recommended during the management of the epidural space.

Keywords: steroids; corticoids; particulate steroids; non-particulate steroids; epidural.

Recibido: 12/10/2020

Aprobado: 30/11/2020

Introducción

Los corticosteroides son utilizados en medicina para una variedad de condiciones tales como la insuficiencia adrenal, enfermedades reumatológicas, inmunomodulación de procesos inflamatorios y receptores de trasplantes de órganos.⁽¹⁾

Durante las últimas décadas, su efectividad como alternativa terapéutica complementaria para el manejo del dolor agudo y crónico, esencialmente asociado a los estados degenerativos, ha posibilitado la formulación de diversos preparados farmacéuticos para su administración por vía oral, intravenosa, transcutánea, intraarticular y epidural.⁽²⁾

La administración de anestésicos locales por vía epidural fue descrita inicialmente por *Sicard*⁽³⁾ y *Pasquier*⁽⁴⁾ en 1901 para el tratamiento de dolor sacrococcígeo y la “ciática” respectivamente. En 1952, *Robecchi* y *Capra*, describen por vez primera la utilización de hidrocortisona epidural en un paciente reumatológico,⁽⁵⁾ haciendo

conocido el uso de esteroides extradurales, con aplicación clínica vigente en el tratamiento del dolor radicular lumbosacro^(6,7,8) y cervical,^(9,10,11) aunque también se describe su uso intratecal.^(12,13)

Los corticoides más utilizados en la medicina del dolor son derivados de la prednisolona, y se clasifican en particulados (o de depósito) o no particulados, en función de la presencia o ausencia de un componente molecular sólido.⁽¹⁴⁾

La administración de corticoides particulados por vía epidural puede producir complicaciones graves, aunque poco frecuentes. Esto son la paraplejía, tetraplejía, infarto de la médula espinal, neuritis, ceguera cortical, hemorragia cerebral, convulsiones y edema cerebral⁽¹⁵⁾ derivadas de su potencial capacidad embolígena.^(16,17) No obstante, pueden relacionarse a fenómenos secundarios como el espasmo arterial, disección del vaso o el daño directo producido por la técnica en sí.⁽¹⁴⁾

Paradójicamente, encuestas recientes realizadas a anestesiólogos y otros especialistas dedicados al tratamiento intervencionista del dolor,^(18,19,20,21) reflejan una tendencia creciente en la utilización rutinaria de esteroides particulados peridurales, a pesar de las complicaciones asociadas, y poseer una efectividad analgésica equivalente a los no particulados.^(22,23,24)

La presente revisión tuvo como objetivo describir los mecanismos fisiológicos y características farmacológicas de los corticoides utilizados en el tratamiento del dolor, así como las complicaciones derivadas de la administración epidural de esteroides particulados.

Métodos

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en bases de datos científicas como Cochrane Database of Systematic Reviews, Pubmed/Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, EBSCOhost, Science Direct, OVID y el buscador académico Google Scholar, en los meses de julio a septiembre del año 2020.

Se utilizaron como descriptores los consignados en las palabras clave del artículo. Las búsquedas se realizaron en los idiomas inglés y español, combinados con los operadores lógicos.

La selección de artículos se realizó de forma independiente, restringida a revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos, estudios aleatorizados, revisiones no sistemáticas, casos clínicos y editoriales, cuyo período de publicación fuera, en lo posible, inferior a 5 años. Se estructuró el contenido por acápite en el cual fue plasmada, además, la experiencia de los autores.

Esteroides particulados epidurales Mecanismos fisiológicos antiinflamatorios y analgésicos de los corticosteroides en el tratamiento del dolor^(14,25)

1. Fase inicial:

- Inhiben la vasodilatación, disminuyen la trasudación líquida y el edema, reducen el exudado celular y el depósito de fibrina en el área inflamada.
- Estabilización de membranas, reduciendo la liberación de histamina por los basófilos y mastocitos.
- Inhiben la síntesis y liberación de IL-1 por los macrófagos.
- Inhiben el reclutamiento y la adherencia de los neutrófilos al foco inflamatorio.
- Inhiben la acción del factor inhibidor de la migración de macrófagos.
- Inhiben la liberación del ácido araquidónico, y secundariamente prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

2. Fase tardía:

- Modulan la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la cicatrización.
- Retroalimentación negativa sobre la función inmune y reducción de la respuesta vascular.
- A nivel epidural reducen mediadores inflamatorios, enlentecen la conducción nerviosa, diluyen las citoquinas y reducen la hiperalgesia térmica.
- Efecto analgésico intrínseco por la potenciación y modulación del factor liberador de corticotropina, que influye en la percepción del dolor.

Características farmacológicas de los esteroides utilizados en el tratamiento del dolor

Los esteroides son moléculas naturales y sintéticas derivadas de la estructura química ciclo-pentano-perhidro-fenantreno, de elevada liposolubilidad. Su unión a receptores citoplasmáticos específicos estimula la transcripción de ARN mensajero a ARN ribosomal. Los esteroides sintéticos se obtienen mediante la modificación de la estructura química de los naturales (cortisona o hidrocortisona), mediante la introducción de dobles enlaces, grupos OH, CH₃ y F.⁽¹⁴⁾

Los corticoides utilizados en la medicina del dolor son derivados de la prednisolona. Se clasifican en particulados (de depósito, de suspensión) o no particulados (de dilución), en función de la presencia o ausencia de un componente molecular sólido (moléculas tipo éster, insolubles en agua). Los fármacos más empleados son la dexametasona, betametasona, triamcinolona y metilprednisolona.^(14,26,27)

La dexametasona (peso molecular: 392,464 Da) es el esteroide no particulado más utilizado en el tratamiento del dolor.^(7,14,26,28,29) En Cuba se presenta en bulbos o

ampollas de 4 mg/1 mL y 8 mg/2 mL, como fosfato sódico soluble en agua, indicado para las vías intravenosa, intramuscular, intraarticular, peridural e intralesional.⁽³⁰⁾

La formulación de betametasona (peso molecular: 392,461 Da) en Cuba es en ampollas de 4 mg/1 mL, como fosfato sódico no particulado, soluble en agua, indicada para las vías intravenosa e intramuscular.⁽³⁰⁾ En otras naciones se comercializan preparados con formulación particulada con una mezcla de fosfato disódico y acetato de betametasona, edetato disódico, cloruro de benzalconio y polietilenglicol; disponibles para las vías intramuscular, intraarticular, periarticular, intrasínovial, intradérmica e intralesional, contraindicada para la vía intravenosa.⁽¹⁴⁾

La triamcinolona (peso molecular: 394,434 Da) cubana se presenta en bulbos de 5 mL (40 mg/mL), como suspensión estéril de triamcinolona acetónida, particulada, indicada para las vías intramuscular profunda, intraarticular, intrasínovial, intradérmica e intralesional.⁽³⁰⁾ Los preparados comerciales disponibles a nivel internacional utilizan, además, como excipientes carmelosa sódica, polisorbato 80 y el alcohol bencílico como solvente, para las vías intramuscular profunda, intraarticular e intrasínovial.⁽¹⁴⁾

La metilprednisolona (peso molecular: 496,54 Da) nacional se presenta en ampolletas de 40 mg, como succinato o acetato de metilprednisolona, particulada, para las vías intraarticular e intrasínovial.⁽³⁰⁾ Las formulaciones foráneas se comercializan como acetato de metilprednisolona, con los excipientes polietilglicol, cloruro de sodio, cloruro de Miristil y agua estéril.⁽¹⁴⁾

Complicaciones derivadas de la administración epidural de esteroides particulados

La utilización de esteroides, independientemente de su formulación o vía de administración, se asocia a complicaciones y efectos secundarios sistémicos o locales como la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, hipertensión arterial, hiperglucemia, osteoporosis, hiperemia facial, hipo, infecciones, osteonecrosis, atrofia y despigmentación cutánea, urticaria, insomnio y edema sistémico, entre otras.^(14,21,29,31)

Existen otros mecanismos lesivos periprocedimentales como el espasmo arterial, disección de vasos sanguíneos, hematoma epidural, o el daño neural directo producido por el trócar.^(14,32,33)

Orígenes

En el año 2011, la *Food and Drug Administration* (FDA), organismo regulador farmacéutico de Estados Unidos, anunció un cambio en el etiquetado de la triamcinolona acetónida, con la advertencia “el uso epidural no está recomendado”.⁽³⁴⁾ Dicho organismo no autoriza la administración de corticoides epidurales en los EEUU, por lo que su utilización se denomina *off-label*, o uso no aprobado.⁽³⁵⁾

Posteriormente, el 23 de abril de 2014, la FDA emitió otra alerta recomendando que se añadiera al etiquetado de los corticosteroides inyectables, la información

sobre las complicaciones graves, aunque poco frecuentes, relacionadas con su utilización epidural, como paraplejía, tetraplejía, infarto de la médula espinal, neuritis, ceguera cortical, hemorragia cerebral, convulsiones y edema cerebral.⁽¹⁵⁾ La recomendación solo incluía 15 pacientes en su reporte sobre complicaciones graves, muestra, aparentemente, poco significativa para una técnica con décadas de implementación.

La advertencia ha recibido críticas basadas en el inadecuado análisis de los casos clínicos reportados, debido a sesgos metodológicos referentes al nivel de implicación de la técnica (interlaminar, transforaminal o caudal) o la formulación utilizada (particulada o no particulada).^(36,37)

Sin embargo, *Racoosin* y otros⁽³⁸⁾ realizaron un análisis de las complicaciones secundarias a la administración peridural de corticoides, registradas en la FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) entre 1997 y 2014 (n: 90). Como hallazgo de particular interés, todos los eventos neurológicos catastróficos (isquemia cerebral e infarto de la médula espinal que resultaron en discapacidad permanente y muerte) se asociaron con la infiltración de esteroides particulados, los cuales fueron utilizados en más del 80 % de los procedimientos realizados solo en el año 2013.

Mecanismos de lesión

Las causas potenciales de complicaciones neurológicas luego de la administración de esteroides particulados neuroaxiales incluyen la inyección intratecal, hematoma epidural, punción de la médula espinal e infarto medular secundario a espasmo arterial u obliteración vascular tras la inyección intraarterial.⁽³⁸⁾

La oclusión de las arterias intramedulares distales por agregados de partículas esteroideas embolizadas tras la inyección intravascular inadvertida, ha sido implicada como el mecanismo lesivo principal para el desarrollo de isquemia medular y déficit neurológico permanente.^(38,39,40,41,42,43,44,45,46)

Existen dos mecanismos etiológicos que justifican la formación de émbolos luego de la inyección intraarterial de corticoides en suspensión, el tamaño de las partículas, variable según el compuesto utilizado, y su tendencia a la agregación.⁽¹⁴⁾

Benzon y otros⁽⁴⁷⁾ analizaron los corticosteroides utilizados para el tratamiento del dolor, a través de microscopía óptica panfocal, dividiendo los tipos de partículas según sus dimensiones, en grupos de 0-10 μm , 11-20 μm , 21-50 μm , 51-100 μm , 101-500 μm , 501-1000 μm , 1001-2500 μm , 2501-5000 μm , 5001-10000 μm y >10000 μm . La triamcinolona y metilprednisolona formaron partículas superiores a los 10000 μm , factor que incrementa la capacidad de agregación y formación de émbolos; la betametasona y dexametasona presentaron características de compuestos líquidos.

Orduña-Vals y otros⁽⁴⁸⁾ investigaron el impacto de la diferencia de tiempo entre la preparación e inyección del corticoide y la formación de agregados. Analizaron microscópicamente muestras puras de los compuestos betametasona (*Celestone Cronodose*®, Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, EEUU), triamcinolona

(*Trigon Depot*®, Bristol-Myers Squibb, Nueva York, EE. UU) y dexametasona (*Fortecortin*®, ERN Laboratories, Barcelona, España), en el momento de la dilución, a los 5 y 30 min luego de ser agitados. Los agregados observados clasificaron en grupos de 0-20 μm , 20-50 μm , 50-100 μm , 100-300 μm , 300-500 μm y > 500 μm . Los agregados presentes en las muestras de triamcinolona y betametasona fueron, estadísticamente, mayores que los de dexametasona. Además, los agregados de triamcinolona a su vez, fueron superiores a los de betametasona a los 5 min de ser agitados, con partículas que excedían los 500 μm .

En comparación se ha determinado que el diámetro de una arteriola es entre 100-500 μm , la arteria cervical profunda de 600-2600 μm , y la arteria vertebral de 3000-5500 μm .⁽⁴⁹⁾

Laemmel y otros⁽⁵⁰⁾ utilizaron la microscopía intravital del músculo cremáster en un modelo preclínico en ratas, para estudiar el efecto *in vivo* de la inyección intraarterial de cuatro compuestos esteroideos particulados (metilprednisolona, triamcinolona, prednisolona y cortivazol) frente a la dexametasona, y su impacto en la perfusión microvascular. La administración de 20 μL de acetato de triamcinolona y prednisolona detuvo, completamente, el flujo sanguíneo en todas las arteriolas y vénulas, disminuyendo la densidad de capilares funcionales a cero. El acetato de metilprednisolona redujo la perfusión, aunque se conservó el flujo en pequeñas áreas de la red arteriolar y venular. En contraste, la dexametasona y el cortivazol no alteraron la microcirculación. No constataron formación de macroagregados de partículas esteroideas ni vasoespasmo arterial, pero, incidentalmente, descubrieron la formación de agregados de eritrocitos, responsables de la oclusión de las arteriolas. La microscopía electrónica reveló hematíes deformes aglutinados a las partículas de triamcinolona, metilprednisolona y prednisolona, de los cuales el 28 % se transformaron posteriormente en espículas celulares.

Además de la formación de partículas relacionadas directamente con los esteroides en suspensión, se añade el grado de agregación variable según los compuestos utilizados para su dilución. Los más frecuentes en la práctica clínica fueron los anestésicos locales, cloruro de sodio o agua estéril; así como el impacto de los filtros epidurales, disponibles en múltiples sets comerciales, en la concentración administrada.

Alcántara y otros⁽¹⁶⁾ investigaron la relación entre el movimiento de corticoides de suspensión a través de filtros epidurales y la concentración distal al filtro. Prepararon seis muestras para análisis microscópico, utilizando las formulaciones de triamcinolona acetónida (*Kenalog*®, E. R. Squibb & Sons Ltd., Hounslow, Reino Unido) y acetato de metilprednisolona (*Depo-Medrone*®, Pfizer Ltd., Kent, Reino Unido), independientes, y en dilución con bupivacaína o cloruro de sodio isotónico respectivamente. Las soluciones fueron administradas a través de filtros epidurales comerciales de 0,2 μm y 5 μm . La espectroscopia de masas reveló la retención completa de partículas esteroideas en los filtros, y la microscopía

óptica demostró formación de aglomerados con ambos compuestos, significativamente superiores en las diluciones de metilprednisolona.

El riesgo de inyección intravascular inadvertida es inherente al abordaje epidural, aun realizándose en condiciones óptimas y adoptando precauciones extremas.

Husseini y otros⁽⁵¹⁾ realizaron un estudio prospectivo en pacientes a los cuales se les realizaron inyecciones epidurales contrastadas bajo guía fluoroscópica [n: 212 (interlaminar: 89; transforaminal: 123)]. Se constató inyección intravascular inadvertida en el 12 % de los pacientes (25/212), con una incidencia del 2 % en la técnica interlaminar, y 19 % en la transforaminal. La regresión logística y análisis multivariable establecieron como predictores independientes de inyección intravascular, el abordaje transforaminal (OR 9,77; IC 95 % 2,14-44,6; $p < 0,005$) y la cirugía lumbar previa adyacente al sitio de punción (OR 5,71; IC 95 % 2,15-15,15; $p < 0,001$).

Levi y otros⁽⁵²⁾ determinaron la incidencia de inyección inadvertida intradiscal, intratecal e intravascular durante el abordaje transforaminal lumbar retrodiscal en una clínica de medicina deportiva norteamericana (n: 257). La ocurrencia de inyección intradiscal e intratecal se constató en el 4,7 % y 3,1 % de los pacientes respectivamente; y la intravascular en el 6,6% (IC 95%; 3,6-9,6).

Otros elementos nocivos potenciales son los solventes, conservantes y preservantes incluidos en las formulaciones, como el alcohol bencílico y el polietilenglicol, potentes neurotóxicos utilizados en la triamcinolona, metilprednisolona y dexametasona, asociados a desmielinización, degeneración neural, parálisis flácida transitoria y paraplejía.⁽¹⁴⁾

Complicaciones

La controvertida advertencia de la FDA,⁽¹⁵⁾ aunque criticada por su escasa representación y vaguedad metodológica, fue respaldada de forma consistente por el posterior análisis retrospectivo de *Racoosin* y otros.⁽³⁸⁾ Ambos escritos posibilitaron la discusión científica generalizada, así como la modificación de prácticas intervencionistas con décadas de invariable ejecución, a raíz de nuevas evidencias sobre complicaciones relacionadas a la formulación esteroidea.

Lee y otros⁽⁵³⁾ realizaron un estudio descriptivo sobre la incidencia de complicaciones relacionadas con la inyección de esteroides epidurales (triamcinolona vs dexametasona) en una institución sanitaria surcoreana, que requirieran ingreso hospitalario o consultas en los servicios de emergencia, entre 2004 y 2016 (procedimientos: 52 935; pacientes: 22 059). Se registraron eventos adversos en 1713 procedimientos (realizados a 1570 pacientes), de los cuales 244 (en 235 pacientes) se atribuyeron directamente al abordaje epidural. Los eventos se clasificaron como: complicaciones relacionadas con el procedimiento (n: 14), efectos sistémicos relacionados con los fármacos (n: 56) e indeterminados (n: 174); en este último grupo se incluían manifestaciones clínicas como la agravación de los síntomas, infección del tracto urinario y accidente cerebrovascular isquémico. De los 244 percances, 145 fueron atribuidos a la triamcinolona (proscrita en la institución desde el año 2013) y 99 a la dexametasona. El

accidente cerebrovascular isquémico, complicación grave registrada en 8 pacientes, pudo tener relación causal de probable etiología embólica en un paciente, pues los síntomas y signos se desarrollaron en las 24 h posteriores a la realización del abordaje, con triamcinolona, con hallazgos imagenológicos de infarto de la arteria cerebral posterior. Los casos restantes desarrollaron sintomatología con intervalos entre los 5 y 21 días posteriores al procedimiento.

Hwang y otros⁽⁵⁴⁾ realizaron un cohorte retrospectivo para estimar la incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con la administración de esteroides en bloqueos neurales selectivos y epidurales, utilizando la base de datos de reclamaciones de seguros de Corea del Sur, entre 2009 y 2013. Se determinó una tasa de incidencia de complicaciones neurológicas asociadas al empleo de corticoides de 1,48/100000 habitantes (IC 95 %; 1,25-1,65), respecto a la no utilización de dichos compuestos, 0,86/100000 (IC 95 %; 0,66-1,30). Las tasas de aplicación de esteroides particulados frente a los no particulados, fueron de 1,73/100000 (IC 95 %; 1,41-1,95) y 0,90/100000 (IC 95 %; 0,43-1,47), respectivamente. La proporción de riesgo ajustada (*adjusted hazard ratio*, aHR) de riesgo neurológico relacionada al uso de esteroides particulados fue de 4,98/100000 (IC 95 %; 1,01-262,35) en el nivel cervico-torácico; y la aHR de complicaciones neurológicas asociadas a esteroides no particulados comparados con soluciones no esteroideas fue de 0,97 (IC 95 %; 0,46-3,01); resultados que equiparan la seguridad de los corticoides no particulados a las de soluciones no esteroideas.

A pesar de las exhortaciones a la utilización de corticoides no particulados por diversas guías de práctica clínica y declaraciones de consenso internacionales,^(21,28,37,55) su empleo se sigue relacionando a complicaciones graves y potencialmente fatales en informes recientes, como el de Wang y otros,⁽⁴¹⁾ que publicaron el primer reporte clínico sobre un paciente con infarto de médula espinal, síndrome de la médula anclada y mielitis aguda, posterior a la administración caudal de 100 mg de prednisolona; y el de Ali y otros⁽⁴²⁾ donde se describe el desenlace fatal secundario a infarto del tallo encefálico y tetraplejía, posterior a la administración de metilprednisolona durante un abordaje cervical transforaminal.

Se han descrito otras complicaciones, menos graves, aunque limitantes de la calidad de vida de los pacientes, como la mioclonía segmental espinal luego de la inyección transforaminal lumbar de triamcinolona;⁽⁵⁶⁾ aracnoiditis adhesiva secundaria a la infiltración transforaminal lumbar de metilprednisolona;⁽⁵⁷⁾ e incluso, en intervenciones no epidurales, como el infarto del cono medular sucesivo al bloqueo del ganglio impar.⁽⁴³⁾

Efectividad analgésica

La principal justificación que se esgrime en defensa de los esteroides particulados, se sustenta en una mayor efectividad analgésica y recuperación funcional respecto a los no particulados,^(35,58,59) debido a la duración prolongada

de su efecto, atribuida al mecanismo de depósito. Sin embargo, varias revisiones sistemáticas objetan la superioridad de una formulación sobre otra.

Feely y otros⁽²²⁾ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre estudios con grados de evidencia científica I y II, donde fuera descrita la realización de inyecciones epidurales transforaminales lumbares y cervicales, empleando esteroides particulados y no particulados, cuyos resultados incluyeran escalas analgésicas analógicas (n :9). El análisis agrupado de las diferencias entre las escalas analógicas visuales (EAV) de ambos grupos mostró divergencias sutiles a favor de los particulados (EAV 0,31; IC 95 % 0,68-1,30), aunque no significativas, por lo que recomiendan utilizar los esteroides de dilución.

Makkar y otros⁽²³⁾ en otra revisión sistemática y metaanálisis sobre corticoides en abordajes epidurales transforaminales (n: 7; 3542 pacientes en el grupo particulado y 856 en el no particulado), determinaron que los pacientes pertenecientes al grupo no particulado presentaron una mejoría superior al 50% en la EAV a los tres meses, respecto al grupo particulado (OR 0,81; IC 95 % 0,68-0,97; $p < 0,05$).

La revisión sistemática de *Mehta* y otros⁽²⁴⁾ abarca el período de publicaciones entre 1950 y 2015, e incluye los abordajes transforaminal, interlaminar y caudal. Los resultados revelaron que no existen diferencias estadísticamente significativas en las variables alivio del dolor y recuperación funcional, entre la utilización de corticoides particulados y no particulados; los autores recomiendan el empleo de esteroides no particulados como fármacos de primera línea (grado de recomendación B).

La administración epidural de esteroides particulados está relacionada con la incidencia de complicaciones graves, aunque poco frecuentes, como paraplejía, tetraplejía, infarto de la médula espinal, hemorragia y edema cerebral; la evidencia disponible muestra una efectividad analgésica similar a los compuestos no particulados. Por lo tanto, no se recomienda su utilización rutinaria durante el abordaje del espacio epidural.

Referencias bibliográficas

1. Freudzon L. Perioperative steroid therapy: where's the evidence? *Curr Opin Anesthesiol.* 2018;31(1):39-42. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000547>
2. Knezevic NN, Jovanovic F, Voronov D, Candido KD. Do Corticosteroids still have a place in the treatment of chronic pain? *Front Pharm.* 2018;9:1229. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01229>
3. Sicard MA. Les injections medicamenteuse extraduraqls per voie saracoccygiene. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1901[acceso: 29/09/2020];53:396-8. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0034-9356\(16\)00040-2/sbref0580](http://refhub.elsevier.com/S0034-9356(16)00040-2/sbref0580)
4. Pasquier NM, Leri D. Injection intra-et extradurales de cocaine a dose minime daus le raitment de la sciatique. *Bull Gen Ther.* 1901[acceso:

- 29/09/2020];142:196. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0034-9356\(16\)00040-2/sbref0585](http://refhub.elsevier.com/S0034-9356(16)00040-2/sbref0585)
5. Robechhi A, Capra R. L'idrocortisone composto F. Prime esperienze cliniche in campo reumatologico. *Minerva Med.* 1952[acceso: 29/09/2020];98:1259-63. Disponible en: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10016390593>
6. Oliveira CB, Maher CG, Ferreira ML, Hancock MJ, Oliveira VC, McLachlan AJ, *et al.* Epidural corticosteroid injections for lumbosacral radicular pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(4):149 p. <https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD013577>
7. Donohue NK, Tarima SS, Durand MJ, Wu H. Comparing pain relief and functional improvement between methylprednisolone and dexamethasone lumbosacral transforaminal epidural steroid injections: a self-controlled study. *Korean J Pain.* 2020;33(2):192-8. <https://doi.org/10.3344/kjp.2020.33.2.192>
8. Kim JY, Lee JW, Lee GY, Lee E, Yoon CJ, Kang HS. Comparative effectiveness of lumbar epidural steroid injections using particulate vs. non-particulate steroid: an intra-individual comparative study. *Skeletal Radiol.* 2016;45:169-76. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2277-3>
9. Bush K, Mandegaran R, Robinson E, Zavareh A. The safety and efficiency of performing cervical transforaminal epidural steroid injections under fluoroscopic control on an ambulatory/outpatient basis. *Eur Spine J.* 2020;29:994-1000. <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06147-2>
10. Benditz A, Brunner M, Zeman F, Greimel F, Florian V, Boluki D, *et al.* Effectiveness of a multimodal pain management concept for patients with cervical radiculopathy with focus on cervical epidural injections. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08350-x>
11. Greis AC, Young GW, Usman-Oyowe I. Nonoperative management of cervical disc herniations: An evidence-based approach. *Semin Spine Surg.* 2016;28:68-74. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semss.2015.11.008>
12. Schlatter J, Nguyen D, Zamy M, Kabiche S, Fontan JE, Cisternino S. Safety of intrathecal route: focus to methylprednisolone acetate (Depo-Medrol) use. *Eur Spine J.* 2017;28(1):21-30. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5387-x>
13. Pertovaara A, Breivik H. Pain treatment with intrathecal corticosteroids: Much ado about nothing? But epidural corticosteroids for radicular pain is still an option. *Scand J Pain.* 2016;10:82-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.10.007>
14. Orduña-Valls JM, Nebreda-Clavo CL, Lopez-Pais P, Torres-Rodríguez D, Quintans-Rodríguez M, Alvarez-Escudero J. Características de los corticoides particulados y no particulados. Condicionantes para su uso en el tratamiento del dolor crónico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63(6):333-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2016.01.005>
15. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communications. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain. 2014[acceso:

20/07/2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug-Safety/UCM394286.pdf>. 54

16. Guardado AA, Cooper G, Weightman A, Spiess R, Baker ADL. Dilution and microfiltration of particulate corticosteroids for spinal epidural injections: impact on drug concentration and agglomerate formation. *Anaesthesia*. 2019;74(12):1551-7. <https://doi.org/10.1111/anae.14733>

17. Okubadejo GO, Talcott MR, Schmidt RE, Sharma A, Patel AA, Mackey RB. Perils of intravascular methylprednisolone injection into the vertebral artery. An animal study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(9):1932-8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01182>

18. Clements N, Vydra D, Cushman DM, Nagpal A, Julia J, Zheng P, *et al*. Trends in steroid agent and diluent choices for epidural steroid injections: a survey of Spine Intervention Society physicians. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(8):809-13. <http://dx.doi.org/10.1136rapm-2018-100366>

19. Vydra D, McCormick Z, Clements N, Nagpal A, Julia J, Cushman D. Current trends in steroid dose choice and frequency of administration of epidural steroid injections: A Survey Study. *PM R*. 2020;12(1):49-54. <https://dx.doi.org/10.1002/pmrj.12192>

20. Gupta S, Sharma M. Interventional pain medicine practice in the UK and the USA: A survey of 242 pain physicians. *Pain Physician*. 2020;23:127-34. <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzAyOA%3D%3D&journal=125>

21. Shah A, Mak D, Davies AM, James SL, Botchu R. Musculoskeletal corticosteroid administration: current concepts. *Can Assoc Radiol J*. 2019;70(1):29-36. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.11.002>

22. Feeley IH, Healy EF, Noel J, Kiely PJ, Murphy TM. Particulate and non-particulate steroids in spinal epidurals: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2017;26(2):336-44. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4437-0>

23. Makkar JK, Singh PM, Jain D, Goudra B. Particulate vs non-particulate steroids for transforaminal epidural steroid injections: systematic review and meta-analysis of the current literature. *Pain Physician*. 2016[acceso: 18/07/2020];19:327-40. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjkwMg%3D%3D&journal=98>

24. Mehta P, Syrop I, Singh JR, Kirschner J. Systematic review of the efficacy of particulate vs non particulate corticosteroids in epidural injections. *PM R*. 2017;9(5):502-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.11.008>

25. Scherer J, Rainsford KD, Kean CA, Kean WF. Pharmacology of intra-articular triamcinolone. *Inflammopharmacology*. 2014;22(4):201-17. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0205-0>

26. Zuylen MLv, Hoop Wt, E. M. E. Bos, Hermanides J, Stevens MF, Hollmann MW. Safety of epidural drugs: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(7):591-601. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1617271>

27. Filippiadis DK, Kelekis A. A review of percutaneous techniques for low back pain and neuralgia: current trends in epidural infiltrations, intervertebral disk and facet joint therapies. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):10 p. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20150357>
28. Duszynski B. Spine intervention society position statement on best practices for epidural steroid injections in the setting of a preservative-free dexamethasone shortage. *Pain Med.* 2019;20(7):1277-80]. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz063>
29. Kang WY, Lee JW, Lee E, Kang Y, Ahn JM, Kang HS. Systemic effects of fluoroscopically guided epidural steroid injection with dexamethasone. *Korean J Pain.* 2019;32(3):178-86. <https://doi.org/10.3344/kjp.2019.32.3.178>
30. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Cuba; 2020[acceso: 29/09/2020]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=Home>
31. Chutatape A, Menon M, Fook-Chong SMC, George JM. Metabolic and endocrinal effects of epidural glucocorticoid injections. *Singapore Med J.* 2019;60(3):140-4. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018140>
32. Chang MC. Spinal Cord Injury by Direct Damage During CT-Guided C7 Transforaminal Epidural Steroid Injection. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018;97:e62-e4]. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000860>
33. Gharibo C, Fakhry M, Diwan S, Kaye AD. Conus medullaris infarction after a right l4 transforaminal epidural steroid injection using dexamethasone. *Pain Physician.* 2016[acceso: 18/07/2020];19(8):E1211-E4. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MzEyMQ%3D%3D&journal=100>
34. Food and Drug Administration (FDA) Kenalog-10 (triamcinolone acetonide) injection and Kenalog-40 (triamcinolone acetonide) injection. 2011[acceso: 29/09/2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm262876.htm>
35. Bensler S, Sutter R, Pfirrmann CWA, Peterson CK. Is there a difference in treatment outcomes between epidural injections with particulate versus non-particulate steroids? *Eur Radiol.* 2017;27(4):1505-11. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4498-9>
36. Nebreda CL, Ojeda A, Aliaga L. Infiltración epidural de corticosteroides. ¿Sí o no? A propósito de una alerta. *Rev Soc Esp Dolor.* 2015;22(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462015000100001>
37. Rathmell JT, Benzon HT, Dreyfuss P, Huntoon M, Wallace M, Baker R, *et al.* Safeguards to prevent neurologic complications after epidural steroid injections: Consensus opinions from a multidisciplinary working group and national organizations. *Anesthesiology.* 2015;122(5):[974-84]. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000614>
38. Racoosin JA, Seymour SM, Cascio L, Gill R. Serious neurologic events after epidural glucocorticoid injection. The FDA's Risk Assessment. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2299-301]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1511754>

39. Laredo JD, Laemmel E, Vicaut E. Serious neurological events complicating epidural injections of glucocorticoid suspensions: evidence for a direct effect of some particulate steroids on red blood cells. *RMD Open*. 2016;2(2):e000320. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000320>
40. Gevirtz C, Frost EAM. Risks and efficacy of transforaminal epidural steroid injections. *Top Pain Manage*. 2016;32(4):1-7. <https://doi.org/10.1097/01.TPM.0000505512.12375.ca>
41. Wang G, Liang J, Jia Z, Wan L, Yang M. Spinal cord infarction caused by sacral canal epidural steroid injection. A case report. *Medicine*. 2018;97(11):e0111. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010111>
42. Ali D, Khoumsi ME, Gorur Y, Cardos B, Villalba NL. Rare case of ischaemic stroke following cervical transforaminal injection. *EJCRIM*. 2019;6(3):4 p. https://doi.org/10.12890/2019_001082
43. Kuek DKC, Chung SL, Zishan US, Papanikitas J, Yanny S, Meagher T, *et al*. Conus infarction after non-guided transcoccygeal ganglion impar block using particulate steroid for chronic coccydynia. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019;5(1):1-5. <https://doi.org/10.1038/s41394-019-0237-1>
44. Munglani R, Knaggs R, Eyre G. Particulate steroids in axial spinal blockade and the increasing role of patient consent: Les grains de sable dans l'engrenage. *Br J Pain*. 2020;14(2):141-6. <https://doi.org/10.1177/2049463720921199>
45. Schneider BJ, Maybin S, Sturos E. Safety and complications of cervical epidural steroid injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018;29(1):155-69. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.08.012>
46. Zheng P, Schneider BJ, Kennedy DJ, McCormick ZL. Safe injectate choice, visualization, and delivery for lumbar transforaminal epidural steroid injections: evolving literature and considerations. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2019;7(4):414-21. <https://doi.org/10.1007/s40141-019-00244-5>
47. Benzon HT, Chew TL, McCarthy RJ, Benzon HA, Walega DR. Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution. *Anesthesiology*. 2007;106(2):331-8. <https://doi.org/10.1097/0000542-200702000-00022>
48. Orduña-Vals JM, Cedeno DL, Nebreda-Clavo C, Tornero-Tornero C, Alvarez-Escudero J, Martínez MF, *et al*. Microscopic study of injectable steroids: effects of postmixing time on particle aggregation. *Pain Physician*. 2020[acceso: 29/09/2020];23:417-24. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzA5Mg%3D%3D&journal=128>
49. Glaser SE, Shah RV. Root cause analysis of paraplegia following transforaminal epidural steroid injections: The “unsafe” triangle. *Pain Physician*. 2010[acceso: 29/09/2020];13:237-44. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTM0Ng%3D%3D&journal=55>
50. Laemmel E, Segal N, Mirshahi M, Azzazene D, Marchand SL, Wybier M, *et al*. Deleterious effects of intra-arterial administration of particulate steroids on

- microvascular perfusion in a mouse model. *Radiology*. 2016;279(3):731-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142746>
51. Hussein JS, Simeone FJ, Staffa SJ, Palmer WE, Chang CY. Fluoroscopically guided lumbar spine interlaminar and transforaminal epidural injections: inadvertent intravascular injection. *Acta Radiol*. 2020;7. <http://dx.doi.org/10.1177/0284185120903450>
52. Levi D, Horn S, Corcoran S. The Incidence of intradiscal, intrathecal, and intravascular flow during the performance of retrodiscal (Infraneural) approach for lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Med*. 2016;17(8):1416-22. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv067>
53. Lee JW, Lee E, Lee GY, Kang Y, Ahn JM, Kang HS. Epidural steroid injection-related events requiring hospitalisation or emergency room visits among 52,935 procedures performed at a single centre. *Eur Radiol*. 2018;28(1):418-27. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4977-7>
54. Hwang B, Lee J, Park B-J. Neurological complication rates of epidural injections and selective nerve blocks. a comparison of steroid use patterns. *Clin J Pain*. 2020;36:449-57. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000816>
55. Cohen SP, Bhaskar A, Bhatia A, Buvanendran A, Deer T, Garg S, *et al*. Consensus practice guidelines on interventions for lumbar facet joint pain from a multispecialty, international working group. *Reg Anesth Pain Med*. 2020;45(6):424-67. <http://dx.doi.org/10.1136/rapm-2019-101243>
56. Wong SSC, Qiu Q, Cheung CW. Segmental spinal myoclonus complicating lumbar transforaminal epidural steroid injection. *reg anesth pain med*. 2018;43(5):554-6. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000742>
57. Eisenberg E, Goldman R, Schlag-Eisenberg D, Grinfeld A. Adhesive arachnoiditis following lumbar epidural steroid injections: a report of two cases and review of the literature. *J Pain Res*. 2019;12:513-8. <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S192706>
58. Bensler S, Sutter R, Pfirrmann CWA, Peterson CK. Particulate versus non-particulate corticosteroids for transforaminal nerve root blocks: Comparison of outcomes in 494 patients with lumbar radiculopathy. *Eur Radiol*. 2018;28(3):946-52. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5045-z>
59. Tagowski M, Lewandowski Z, Hodler J, Spiegel T, Goerres GW. Pain reduction after lumbar epidural injections using particulate versus non-particulate steroids: intensity of the baseline pain matters. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3379-89. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06108-9>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Antonio Ismael Aparicio Morales: Revisión, análisis y selección de la bibliografía, confección del informe, revisión y corrección del informe final.

Alexis Ramón Pineda González y Yaima Rizo Fiallo. Revisión, análisis y selección de la bibliografía; revisión y corrección del informe final.