



# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

[www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)



## ARTÍCULO ESPECIAL

### Características de los corticoides particulados y no particulados. Condicionantes para su uso en el tratamiento del dolor crónico<sup>☆</sup>



CrossMark

J.M. Orduña-Valls<sup>a,\*</sup>, C.L. Nebreda-Clavo<sup>a</sup>, P. López-Pais<sup>a</sup>, D. Torres-Rodríguez<sup>b</sup>,  
M. Quintans-Rodríguez<sup>c</sup> y J. Álvarez-Escudero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesiología Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup> Unidad del Dolor, Centro Médico Quiron-Teknon, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Morfológicas, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 26 de abril de 2015; aceptado el 11 de enero de 2016

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Corticoide;  
Corticoide  
particulado;  
Dexametasona;  
Triamcinolona;  
Betametasona;  
Epidural  
transforaminal

**Resumen** El uso de corticoides en el tratamiento del dolor ha sido una práctica habitual desde mediados del siglo pasado. A raíz de una revisión de las complicaciones acontecidas con su administración por vía epidural, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) emitió una «controvertida alerta» solicitando se añada una «advertencia» en el etiquetado de los corticoides inyectables donde se deben describir dichos riesgos (pérdida de la visión, derrame cerebral, parálisis y muerte) al ser suministrados por esta vía. Es importante resaltar la existencia de diferentes clases de corticoides con características diversas que hace, que los potenciales efectos secundarios de su uso también sean distintos. Creemos necesario, en vista de los acontecimientos mencionados, las controversias que se han generado y la falta de estudios bien realizados sobre el uso de los corticoides, tanto en infiltraciones epidurales y como en otros procedimientos, comenzar por realizar una revisión general sobre sus indicaciones, efectos secundarios, complicaciones y características particulares de los diferentes compuestos en diversas enfermedades dolorosas.

© 2016 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Este artículo pertenece al Programa de Formación Médica Continuada en Anestesiología y Reanimación. La evaluación de las preguntas de este artículo se podrá realizar a través de internet accediendo al apartado de formación de la siguiente página web: [www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dr.orduna.dolor@gmail.com](mailto:dr.orduna.dolor@gmail.com) (J.M. Orduña-Valls).

**KEYWORDS**

Steroids;  
Particulate steroids;  
Dexamethasone;  
Triamcinolone;  
Betamethasone;  
Transforaminal  
epidural

**Characteristics of particulate and non-particulate corticosteroids. Indications for their use in chronic pain treatments**

**Abstract** Corticosteroids been used frequently in pain treatments since the middle of last century (1952). Due to a review of the complications as a result of their application in epidural injections, the United States of America Food and Drug Administration (FDA) issued an «alert controversy» requesting that a warning label should be added to injectable corticosteroids, where risks must be described (loss of sight, brain damage, paralysis and death) when administering by this route. It must be mentioned that there are different types of corticosteroids with diverse characteristics, which as a result, may produce different side-effects. Due to the aforementioned developments, the controversies that have arisen, and the lack of well-conducted studies on the use of steroids in epidural injections, we must begin by reviewing their indications in different pain conditions.

© 2016 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los corticoides son hormonas naturales, con una estructura molecular esteroidea sintetizadas en las glándulas suprarrenales y con múltiples funciones metabólicas. Se utilizan en numerosas enfermedades, pero su empleo en el tratamiento del dolor se debe a su acción antiinflamatoria. Esta acción es independiente de la causa que origina la inflamación y se debe a varios mecanismos farmacológicos<sup>1,2</sup> (tabla 1).

Por esteroides entendemos un grupo de moléculas —hormonas naturales y moléculas sintéticas— que se derivan de una estructura química denominada ciclo-pentano-perhidro-fenantreno (tabla 2). Los corticoides atraviesan la membrana celular debido a su elevada liposolubilidad y se unen a receptores citoplasmáticos específicos. Tras esa unión, el receptor se activa, y el complejo glucocorticoide-receptor atraviesa la membrana del núcleo celular, se une al ADN, estimulando la transcripción de ARN mensajero a ARN ribosomal.

**Tabla 1** Mecanismo de acción antiinflamatorio de los corticosteroides

- 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, disminuyendo la liberación de moléculas vasoactivas como la histamina, por parte de los basófilos y mastocitos.
- Inhiben la síntesis y liberación de interleuquina 1 de 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, lo que significa la inhibición de otros mediadores de inflamación: prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

**Tabla 2** Tipos de corticoides

### Naturales

*Mineralocorticoides*

*Glucocorticoides*

Cortisona

Hidrocortisona o cortisol

### Sintéticos<sup>a</sup>

*Deshidrogenación*

Prednisona

Prednisolona

*Metilación*

Metilprednisolona

*Fluoración*

Dexametasona

Triamcinolona

Betametasona

*Doble fluoración*

Flumetasona

Clobetasol

Halcinonida

*Anillo heterocíclico*

Fluticasona

<sup>a</sup> Se obtienen mediante la modificación de la estructura química de los naturales, cortisona o hidrocortisona mediante introducción de dobles enlaces (los llamados delta corticosteroides) grupos OH, CH<sub>3</sub> y Fl. Así se incrementa la potencia, disminuye la actividad mineralocorticoide y mejora la glucocorticoide (el grupo incluye prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona, entre otros).

## Historia del uso de los corticoides en el tratamiento del dolor crónico

Las primeras descripciones de utilización de la vía epidural para el tratamiento del dolor raquídeo y de extremidades inferiores corresponden a Sicard<sup>3</sup>, y a Pasquier y Leri<sup>4</sup> en el año 1901. En 1909 Caussade y Queste<sup>5</sup> describen el tratamiento de «ciáticas» con fármacos administrados por esta vía.

El inicio del uso de la cortisona está datado en 1949, sin embargo, su empleo en el tratamiento de síndromes de dolor crónico data de 1951, fecha en la que Brown y Jessar<sup>6</sup>, y Hollander et al.<sup>7</sup> publican su administración en pacientes con dolor de cadera. El uso de estas sustancias por vía epidural fue descrito inicialmente en 1952 por Robechhi y Capra<sup>8</sup>, desde entonces, su utilización se ha popularizado en el tratamiento del dolor incluyendo, la aplicación en el tratamiento de síndromes miofasciales y otras enfermedades crónicas<sup>9-22</sup>.

La generalización del uso de corticoides en procedimientos intervencionistas para el tratamiento del dolor ha producido un aumento en el número de complicaciones relacionadas con estos medicamentos, además de un debate controversial aún no concluido, sobre su eficacia terapéutica<sup>19,21</sup>.

Farmacología de los corticoides administrados por vías no habituales

Los corticoesteroides en general y los glucocorticoides en particular, son fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores con capacidad de bloquear la respuesta inmune, atenuando o anulando sus consecuentes efectos. A nivel de los leucocitos, modifican su funcionamiento normal, limitando la síntesis y liberación de los mediadores de la inflamación, y de las citoquinas responsables de la iniciación y mantenimiento de la cascada pro-inflamatoria. Son medicamentos comúnmente dispensados en el tratamiento de múltiples enfermedades. Con respecto al dolor crónico, se emplean por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos que se resumen en la [tabla 3](#) y [figura 1](#)<sup>23,24</sup> y utilizando, de forma convencional, la vía espinal, intraarticular o perineural, denominándolas como vías no habituales de administración.

Tabla 3 Principales mecanismos de acción de los corticoides en el tratamiento del dolor

- 1. En su fase inicial, inhiben las interleuquinas y disminuyen la inflamación actuando sobre el edema, los depósitos de fibrina, la vasodilatación, la agregación de leucocitos y la fagocitosis.
- 2. En fases más tardías tienen efecto sobre el fenómeno de proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la cicatrización.
- 3. Retroalimentación negativa sobre la función inmune y una acción reductora de la respuesta vascular.
- 4. A nivel epidural reducen mediadores inflamatorios, entretienen la conducción nerviosa, diluyen las citoquinas y reducen la hiperalgesia térmica.
- 5. Actúan sobre las hormonas implicadas en la lipogénesis y la lipólisis<sup>14</sup>, lo que podrían explicar el efecto beneficioso que estas producen en situaciones de conflicto de espacio en estructuras anatómicas con alto contenido graso como es el epidural.
- 6. Tiene un efecto analgésico intrínseco por la potenciación y modulación de los efectos del factor liberador de corticotropina (CRF), que tiene repercusión sobre la percepción del dolor.

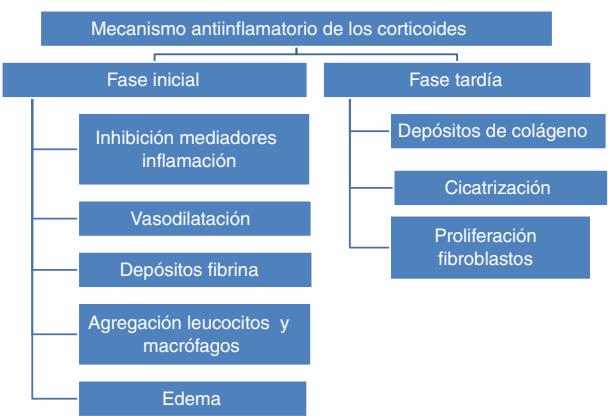


Figura 1 Resumen del mecanismo antiinflamatorio de los corticoides.

La absorción de estas moléculas, administradas por estas vías no habituales es compleja, puesto que frecuentemente tienen un componente hidrofílico y otro lipofílico. Tras la inyección intramuscular, el componente soluble en agua sufre una absorción rápida, a diferencia del compuesto lipídico que se produce de forma más lenta<sup>25</sup>.

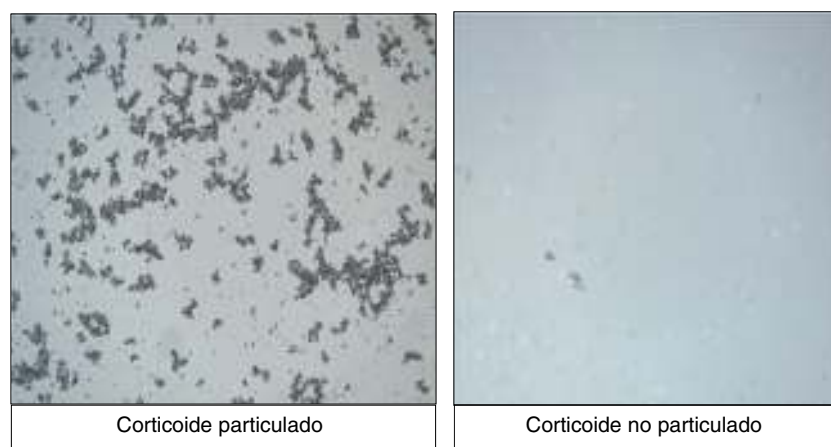
La persistencia de la actividad antiinflamatoria se ha relacionado con la duración del efecto de supresión sobre el eje hipotálamo hipofisario adrenal (HHA). El mayor efecto farmacológico se produce tiempo después del pico máximo de concentración sanguínea. Este fenómeno apoya la teoría de la existencia de modificaciones enzimáticas que se podrían producir, pudiendo explicar, la persistencia de la acción del corticoide aún sin niveles detectables en sangre tras una administración epidural.

Corticoides particulados y no particulados. Importancia farmacológica

Los corticoides más utilizados en el tratamiento del dolor son derivados de la prednisolona. Estos son clasificados en particulados y no particulados ([fig. 2](#)), en función de la presencia o ausencia de un componente molecular sólido. Los corticoides particulados son también conocidos como corticoides de depósito (*depot*). Este término galénico se aplica a la formulación que se inyecta o implanta, liberando el principio activo lentamente a lo largo de días a meses<sup>26</sup>.

La dexametasona es el corticoide no particulado utilizado con más frecuencia en las infiltraciones relacionadas con el manejo del dolor. Se presenta en ampollas de 4mg/1 ml como fosfato disódico, preparado libre de ésteres, soluble en agua, con rápido inicio de acción, pero con una duración menor de su efecto ([tabla 4](#)).

Los corticoides particulados son suspensiones de moléculas tipo éster (triamcinolona, metilprednisolona, betametasona), insolubles en agua, que forman partículas de tamaño variable y con una agregabilidad diferente para cada compuesto ([tabla 4](#)). Su posible capacidad lesiva, que será analizada posteriormente es también diferente. La hipótesis más aceptada en la actualidad para explicar esta acción es la relacionada con la posible obstrucción de los vasos sanguíneos por agregados de partículas, asociada de forma directa al diámetro del vaso y al tamaño del agregado.



**Figura 2** Imagen de microscopia óptica de un corticoide particulado y no particulado.

**Tabla 4** Principales corticoides empleados en el tratamiento del dolor

| Fármaco        | Dosis equivalente | Dosis epidural | Alcohol benzílico | Polyethylene glicol | Agregación de partículas | Potencia antiinflamatoria | Duración de la supresión adrenal |                |                 |
|----------------|-------------------|----------------|-------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------|
|                |                   |                |                   |                     |                          |                           | IM                               | Epidural única | Tres epidurales |
| Hidrocortisona | 20 mg             | —              |                   |                     |                          |                           | —                                | —              | —               |
| Triamcinolona  | 4 mg              | 40-80 mg       | Sí                | No                  | Mucha                    | 5                         | 2-6 semanas                      | —              | 2-3 meses       |
| Betametasona   | 0,6 mg            | 6-12 mg        | No                | No                  | Alguna                   | 33                        | 1-2 semanas                      | —              | —               |
| Dexametasona   | 0,75 mg           | 8-16 mg        | Sí                | No                  | No                       | 27                        | —                                | —              | —               |

IM: intramuscular.

La formulación de betametasona es bastante particular dentro de este grupo, pues contiene una combinación de la forma esteroidea y de la composición sódica, proporcionando un mecanismo de acción dual, de rápido inicio de acción, y una duración prolongada de la actividad antiinflamatoria (tabla 4).

Existen 3 preparados comercializados de estas características: una mezcla de fosfato disódico de betametasona y acetato de betametasona (Celestone cronodose®); triamcinolona acetónido (Trigon depot®) y acetato de metilprednisolona (Depo medrol®) (fig. 3). En España solo se comercializan los 2 primeros.

### Betametasona

La preparación comercial de betametasona (peso molecular de 392,46 Da), vial de 2 ml compuesto de 6 mg como fosfato disódico y 6 mg de acetato, como excipientes, el fosfato monosódico, el fosfato sódico dibásico y el edetato disódico; como conservante, el cloruro de benzalconio, y como solvente, el polietilenglicol.

Las vías de administración recogidas en ficha técnica son intramuscular, intraarticular, periarticular, intrabursal, intradérmica e intralesional. Es evidente que la inyección intravascular, especialmente la intraarterial se considera siempre una complicación.

El fosfato disódico de betametasona causa un efecto terapéutico inmediato, puesto que se trata de un éster soluble que se absorbe y difunde rápidamente. El efecto prolongado se debe al acetato de betametasona, éster poco soluble, que forma un depósito que se absorbe lenta y gradualmente.

### Triamcinolona

Presentación en ampolla de 1 ml, conteniendo 40 mg de triamcinolona (peso molecular de 394,44 Da) utilizando como excipientes carmelosa sódica, polisorbato 80 y el alcohol bencílico como solvente.

Las vías de administración recogidas en ficha técnica son intramuscular (IM) profunda, intraarticular e intrasinovial. Su uso epidural e intratecal no está incluido en ficha técnica.

Tras la administración IM, la absorción de los ésteres liposolubles, acetato y acetónido, es más lenta que la absorción de las sales hidrosolubles, fosfato y succinato sódico. La absorción sistémica se realiza lentamente tras la administración intraarticular.

### Metilprednisolona

Vial de 40/80 mg/1 ml de acetato de metilprednisolona (peso molecular de 496,54 Da), utiliza como excipientes polietilglicol, cloruro de sodio, cloruro de Miristil y agua estéril.

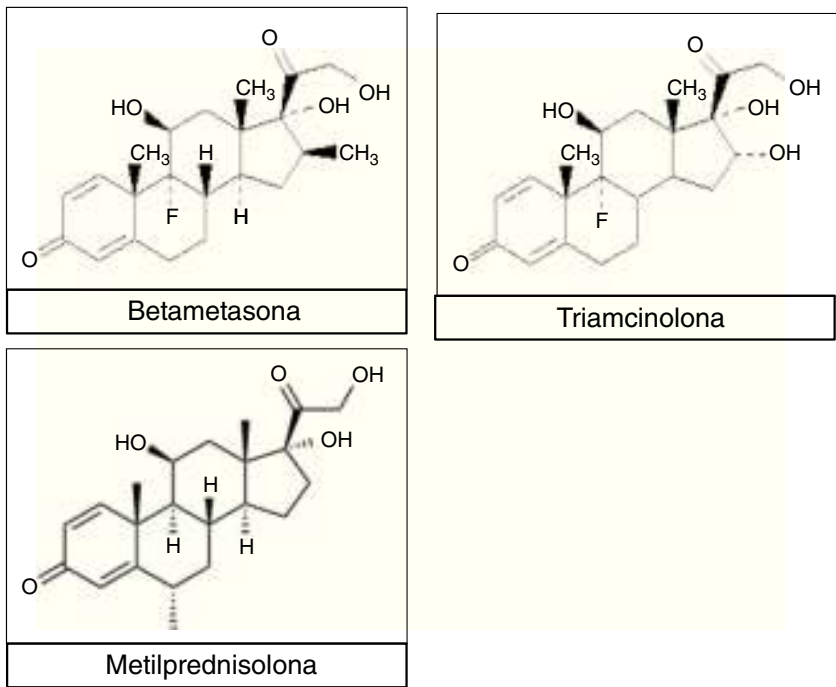


Figura 3 Estructura química de la betametasona, triamcinolona y metilprednisolona.

Dilución de los corticoides y conservantes utilizados

El solvente utilizado en la dilución de los corticoides y los conservantes incluidos en la fórmula, han sido considerados también como potencialmente lesivos<sup>27-29</sup>.

El alcohol bencílico es el más común y, posiblemente, el más neurotóxico. Se encuentra presente en la triamcinolona y la dexametasona. Se han publicado numerosas complicaciones relacionadas a este elemento (desmielinización, degeneración neural, parálisis flácida transitoria y paraplejia). Por carecer de él se ha considerado a la betametasona como la formulación más segura a este respecto.

Otro solvente utilizado es el polietilenglicol, incluido en formulaciones como la metilprednisolona<sup>27</sup>, se ha demostrado seguro en las concentraciones utilizadas (habitualmente bajas). Sin embargo, concentraciones mayores al 20% han demostrado neurotoxicidad y capacidad de interferir en las fibras nerviosas A-C.

En la presentación de 8 mg, la ampolla de dexametasona contiene 10 mg de fosfato sódico de dexametasona, que equivalen a 8 mg de fosfato ácido de dexametasona, 2 mg de bisulfito sódico, 3 mg de metilparabeno y 0,4 mg de propilparabeno. Los parabenos, metilparabeno y propil parabeno, conservantes de los anestésicos locales y el bisulfito sódico han estado implicados en reacciones alérgicas<sup>25</sup>.

Con la finalidad de disminuir la concentración de alcohol bencílico y polietilenglicol, la dilución de estos fármacos se realiza con solución salina, a la que se añaden anestésicos locales. Estas modificaciones no disminuyen el tamaño de las partículas salvo en la betametasona, y puede aumentarlas en el caso específico de la triamcilonona<sup>29,30</sup>.

Uso clínico y equivalencia de los corticoides en el tratamiento del dolor crónico

Debido a su acción antiinflamatoria clínicamente demostrada en numerosas artropatías artrósicas, los corticoides se han utilizado en el tratamiento del dolor crónico, administrados tanto por vía sistémica, como por vía local<sup>12,15,16,22,24,25,30</sup>.

Su empleo más frecuente es en síndromes miofasciales, dolores neuropáticos con causa compresiva (inflamación y fibrosis perineural), bloqueos del sistema nervioso simpático, infiltraciones epidurales y en el tratamiento de gangliones y neuromas.

La potencia de cada molécula de corticoides es diferente con independencia de su vía de administración (tabla 5<sup>31</sup>). Esta equivalencia es especialmente importante, y debe ser tomada en consideración cuando se hacen aplicaciones intraarticulares (tabla 6).

| Tabla 5 Equivalencia sugerida de dosis |                   |                |
|----------------------------------------|-------------------|----------------|
|                                        | Dosis equivalente | Dosis epidural |
| Betametasona (Celestone®)              | 0,6 mg            | 6-12 mg        |
| Dexametasona                           | 0,75 mg           | 8-16 mg        |
| Hidrocortisona                         | 20 mg             | No indicada    |
| Metilprednisolona (Depo-Medrol®)       | 4 mg              | 40-80 mg       |
| Triamcinolona (Trigon®)                | 4 mg              | 40-80 mg       |

**Tabla 6** Equivalencia de dosis en administración intraarticular

| Tipo de articulación                           | Triamcinolona | Betametasona | Dexametasona |
|------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|
| Rodilla, hombro y cadera                       | 10-15 mg      | 1-2 mg       | 2-4 mg       |
| Codo, muñeca y tobillo                         | 5-10 mg       | 0,5-1,0 mg   | 2-3 mg       |
| Metacarpofalángica, faceta y acromioclavicular | 2,5-5 mg      | 0,25-0,5 mg  | 0,8-1 mg     |

La duración del efecto terapéutico a nivel intraarticular, depende de su vida media farmacológica y del beneficio terapéutico percibido por el paciente. Aunque este último parámetro es extremadamente subjetivo y difícil de cuantificar, dependerá del tipo dolor tratado, su localización y de las características del corticoide administrado. Es decir, si es particulado o no.

El número de administraciones de corticoides articulares, es un tema controvertido hoy en día. Se sabe que la infiltración repetida de este grupo de fármacos puede ocasionar osteonecrosis subcondral, por lo que se aconseja una espera de entre 4-6 semanas entre infiltraciones sobre la misma articulación.

Abram et al.<sup>32</sup>, en un estudio en ratas determinaron un límite de 0,5 mg/kg de triamcinolona como segura para evitar daño neurotóxico en la vía espinal. Se ha recomendado un máximo entre 3-5 inyecciones anuales. Al igual, y de forma anecdótica, se han sugerido dosis equivalentes referidas al peso del paciente (dosis máxima anual de 5-7 mg/kg de peso para el caso de la triamcinolona). La dosis dependerá del lugar de la punción (tabla 6).

Los corticoesteroides tienen contraindicaciones bien conocidas. Inicialmente la diabetes es una contraindicación relativa, mientras que los antecedentes alérgicos, la presencia de enfermedad infecciosa neuromuscular, las coagulopatías severas y las fracturas intrarticulares se consideran contraindicaciones absolutas<sup>22</sup>.

## Efectos secundarios y complicaciones derivadas del uso de corticoides para el tratamiento del dolor crónico

La inyección de corticoides, particulados o no, tienen complicaciones que pueden deberse a la técnica en sí o a las moléculas empleadas. Tradicionalmente se dividen en complicaciones sistémicas y complicaciones locales (tabla 7).

### Efectos secundarios y complicaciones sistémicas

Los efectos secundarios sistémicos derivados del uso de corticoides son numerosos y no exclusivos del uso intraarticular. Entre estos se encuentran: supresión del eje hipotálamo hipofisario adrenal (HHA), hiperglucemia, hipertensión arterial, retención de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, úlcera gástrica, osteoporosis, enrojecimiento facial, hipo, miopatías y trastornos menstruales<sup>33</sup>.

La persistencia de estos efectos más allá del tiempo esperado puede ser considerada, en algunos casos, como complicaciones.

No pretendemos en esta revisión analizar en profundidad estos efectos sistémicos, y únicamente vamos a

**Tabla 7** Complicaciones del uso de corticoides

#### Sistémicas

*Supresión del eje hipotálamo hipofisario adrenal*  
*Hiperglucemia*  
*Hipertensión arterial*  
*Retención de líquidos*  
*Insuficiencia cardíaca congestiva*  
*Úlcera gástrica*  
*Osteoporosis*  
*Enrojecimiento facial*  
*Hipo*  
*Miopatía*  
*Trastornos menstruales*  
*Reacciones alérgicas*

#### Locales

*Complicaciones debidas a la técnica*  
*Cefalea*  
*Hematoma*  
*Infecciones locales y abscesos*  
*Meningitis*  
*Seudomiocle*  
*Lesión nerviosa*  
*Lesión medular*  
*Aumento del dolor*  
*Aracnoiditis*  
*Complicaciones debidas a los fármacos*  
*Complicaciones neurológicas isquémicas*  
*Meningitis aséptica*

mencionar brevemente los más importantes, frecuentes y molestos para el enfermo.

### Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Los efectos sistémicos de los corticoides están condicionados por la supresión de la ACTH a nivel de la hipófisis. El grado y duración de esta dependerá de la dosis, la frecuencia, la duración y los intervalos de administración<sup>25,34-36</sup>.

Se basa en la supresión del estímulo que la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina (ACTH) producen sobre la glándula adrenal, tras la administración repetida de corticoides, pudiendo generar la atrofia de la misma.

La secreción diaria de glucocorticoides parece ser menor de la que inicialmente se pensaba, y oscila entre los 5 y 10 mg/m<sup>2</sup> por día (lo que es equivalente a 20-30 mg/día de hidrocortisona o a 5-7 mg/día de prednisona oral). A pesar de esta producción basal escasa, la síntesis de cortisol puede multiplicarse por 10 en situaciones de estrés y llegar a los 100 mg/m<sup>2</sup>/día<sup>22</sup>.

Se ha determinado que dosis equivalentes a 5 mg/día o menos de prednisona mantienen un HHA intacto.

A los pacientes que presenten supresión adrenal secundaria a terapia con esteroides, se les deberán medir los niveles de cortisol plasmático tras la finalización de la misma, así como, la realización de un test de estimulación adrenal para determinar la reserva del eje HHA<sup>37</sup>, que debiera realizarse entre las 6 y 8 semanas de la administración epidural.

El efecto sistémico, tras su administración epidural es poco conocido, aunque se ha demostrado la ausencia de corticoides en circulación sistémica tras una inyección única de 80 mg de acetato de metilprednisolona. Hsu et al.<sup>38</sup> observaron como la administración de 40 mg de triamcinolona modificaba de forma significativa los niveles de cortisol durante 24 h, mientras que la administración de 80 mg modificaba estos niveles durante los 14 días posteriores a la administración. En ambos grupos los niveles sanguíneos de estos medicamentos retornaron a la normalidad después de 35 días.

La administración intraarticular e intramuscular de metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona produjo resultados similares<sup>33,39</sup>.

### Hiperglucemia

La administración de corticoesteroides aumenta de los niveles de glucemia independiente de su vía de administración. Por ello, se recomienda en los pacientes diabéticos disminuir la dosis administrada y un control estricto durante al menos una semana<sup>40-42</sup>.

### Osteoporosis

La pérdida ósea debida al uso de corticoides se produce por medio de la estimulación de los osteoclastos (aumentan la reabsorción de hueso), disminuyendo la formación ósea, y afectando al metabolismo cálcico y de las hormonas sexuales. El riesgo de osteoporosis está directamente relacionado con la dosis y duración del tratamiento. Entre los factores que predisponen a sufrir osteoporosis tras el uso de estas moléculas, se incluyen la osteoporosis previa, dosis acumulativas elevadas, edades menores a 15 o superiores a los 65 años y estados posmenopáusicos<sup>43,44</sup>.

Manchikanti et al.<sup>45</sup> demostraron que dosis bajas de corticoides epidurales son seguras a este respecto en pacientes con dolor crónico sin respuesta efectiva a tratamientos conservadores.

Algunos estudios demuestran relación entre la aparición de osteoporosis y algunos polimorfismos relacionados con la absorción intestinal de calcio y los receptores de la vitamina D<sup>46-48</sup>, relación no confirmada por todos los autores<sup>49,50</sup>.

### Enrojecimiento facial

El enrojecimiento facial, «flushing» en la bibliografía anglosajona, es uno de los efectos adversos más frecuente de la administración de corticoides, presentándose hasta en un 15% de los pacientes<sup>51</sup>. Ocurre en el primer día, y se asocia con mayor frecuencia a la triamcinolona<sup>2</sup>. Habitualmente autolimitado, en caso contrario, se debe evaluar la necesidad del uso de la difenhidramina.

### Hipo

Se han publicado varios casos de hipo por periodos de tiempo prolongados tras la inyección de estos fármacos. Se aconseja la disminución de la dosis en los pacientes con este antecedente<sup>52</sup>.

### Complicaciones derivadas de los corticoides de depósito y de la realización de la técnica

Las complicaciones más importantes son la isquemia del sistema nervioso central<sup>53</sup>, pero evidentemente, pueden existir complicaciones inespecíficas en cualquier área de punción (tabla 7).

#### Lesiones neurológicas tras la administración vía epidural

La administración de corticoides particulados por vía epidural puede producir complicaciones neurológicas severas, entre las que se han descrito: muerte, infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, neuritis, ceguera cortical, hemorragia cerebral, convulsiones y edema cerebral<sup>53,54</sup>. Las vías que usualmente se utilizan para el abordaje del espacio epidural son: caudal, interlaminar y transforaminal. El mecanismo lesivo más frecuentemente reportado como causa de daño en inyecciones vía interlaminar a nivel cervical es el trauma directo de la médula, por parte de la aguja utilizada en el procedimiento<sup>55</sup>, siendo para los procedimientos ejecutados vía transforaminal a este nivel, de nuevo, el trauma directo de la médula (por la aguja) y más comúnmente, mecanismos de lesión vascular en relación directa con fenómenos isquémicos secundarios<sup>53,55-93</sup>.

A nivel lumbar, el mecanismo lesivo tras la inyección transforaminal no está totalmente claro<sup>82-92</sup>, sin embargo existen 2 posibles mecanismos causales, que más adelante describiremos en profundidad (isquemia secundaria a embolia de agregados de partículas y espasmo secundario a trauma directo de la aguja sobre vasos específicos).

#### Infección

Es una de las complicaciones más graves, aunque infrecuente (0,01-0,03%) si se realiza con la técnica adecuada y las medidas de asepsia/antisepsia establecidas<sup>94-97</sup>. Aunque hay casos publicados de meningitis tras la inyección epidural de soluciones contaminadas, creemos que a pesar de su dramatismo, debe considerarse como anecdótico, puesto que en esos casos ha sido la mala preparación del fármaco el mecanismo responsable, y no un problema de técnica o efecto de la molécula inyectada. Por otra parte, algunos autores advierten de que el uso repetido de corticoides intraarticulares, aumenta la incidencia de infección especialmente tras la colocación de prótesis articulares<sup>98,99</sup>, siendo las evidencias insuficientes para hacer afirmaciones tan contundentes<sup>100</sup>.

Es importante diferenciar la infección propiamente dicha del aumento de calor local postinfiltración (2-25%), habitualmente autolimitado a 24 h<sup>101</sup>.

#### Osteonecrosis y afectación del cartilago articular

La necrosis aséptica es una complicación grave dentro de la terapia con corticoides intrarticulares. La articulación más afectada es la cadera. Su aparición es más frecuente cuando se utilizan corticoides intrarticulares de forma repetida y en

cortos periodos de tiempo (aunque puede aparecer tras infiltraciones únicas con dosis altas). La afectación del cartílago articular es infrecuente (0,7-3%) y su aparición se relaciona con el empleo de múltiples infiltraciones<sup>22,102,103</sup>.

### Afectación tendinosa

El depósito intratendinoso puede favorecer a la rotura del tendón por inhibición de la proliferación de los tenocitos y por estrechamiento de las fibras de colágeno<sup>104,105</sup>. Para evitar estas roturas, se recomienda limitar la administración local de corticoides en las estructuras tendinosas y realizar las infiltraciones peritendinosas verificando la correcta localización del lugar de la inyección.

### Atrofia y despigmentación cutánea

La atrofia y despigmentación cutánea y la necrosis grasa se han correlacionado con la inyección superficial de corticoides en el tratamiento del dolor por cicatrices, gangliones, bloqueo de nervios periféricos, así como, en el tratamiento de neuromas y afectaciones tendinosas<sup>106</sup>. El mecanismo etiológico de estas alteraciones se relacionan con citotoxicidad intrínseca, vasoconstricción y edema<sup>107,108</sup>. En algunas ocasiones aparecen tras infiltraciones intraarticulares, a causa de un mecanismo de arrastre del esteroide durante el trayecto de retirada de la aguja. La atrofia cutánea en combinación con despigmentación y alopecia suele revertir en uno a 2 años, sin embargo hay casos publicados en los que han persistido<sup>108,109</sup>. La atrofia cutánea se ha descrito más frecuentemente con la triamcinolona. Su intensidad y extensión está relacionada con la concentración de la solución del corticoide inyectado, de forma que la dilución con suero salino fisiológico puede ser un recurso efectivo a la hora de disminuir esta complicación<sup>25,110</sup>.

### Mecanismos lesivos postulados en daños neurológicos severos

La administración de corticoides particulados por vía epidural puede producir complicaciones como; paraplejía, tetraplejía, infarto de la médula espinal, neuritis, ceguera cortical, hemorragia cerebral, convulsiones y edema cerebral<sup>53,54</sup>. En estos casos se demostró una relación temporal entre la inyección de corticoesteroides epidurales y la aparición de la clínica (la cual se iniciaba a los pocos minutos y siempre en las primeras 48 h posteriores a la realización de la técnica). El hecho de que no existan notificaciones de complicaciones permanentes a nivel del sistema nervioso central tras la administración de corticoides no particulados (dexametasona<sup>55,59</sup>) hace que el mecanismo embolígeno (tras inyección intraarterial inadvertida), sea considerado como el más probable del daño neurológico<sup>57,58</sup>. Igualmente son postulados otros mecanismos como potencialmente responsables de estas complicaciones: perforación o lesión de un vaso, formación de aneurismas secundarios al trauma generado por la aguja y fenómenos de espasmo<sup>55,59-62,66-68,82</sup>.

Las complicaciones isquémicas a nivel de la médula espinal se han descrito habitualmente con relación al uso de la vía transforaminal<sup>53,55,59-64</sup>. Como mecanismo etiológico, se han sugerido: la oclusión de la arteria segmentaria que acompaña a la raíz nerviosa, la embolización del esteroide

a través de la arteria vertebral y el trauma del vaso por la aguja<sup>29,59,63,64,82</sup>.

Por otra parte, conviene recordar que las complicaciones vasculares como consecuencia del uso de corticoides particulados, no se limitan a su empleo intrarraquídeo. Existen casos de isquemia tras oclusión de la arteria central de la retina después de una inyección peri ocular o retro bulbar de corticoides particulados<sup>70,71</sup>.

Para entender como los corticoides pueden generar lesiones a través de la embolia de partículas, hay que conocer en profundidad los 2 factores de los que depende este mecanismo lesivo: el tamaño de las partículas y el calibre de los vasos potencialmente lesionables.

### Tamaño de las partículas

El diferente tamaño de las partículas presentes en los corticoides y su variable tendencia a la agregación, sugieren diferentes riesgos isquémicos. Existen 2 estudios de referencia en este campo, que nos han ayudado a entender como estos compuestos pueden llegar a ser responsables del daño de alguno de los vasos situado en la vecindad de las zonas en las que son depositados estos fármacos para el tratamiento del dolor. Benzon et al.<sup>60</sup>, realizaron un estudio de microscopia óptica panfocal de los corticoides utilizados en el tratamiento del dolor, agrupando las partículas en intervalos de dimensiones entre 0-10  $\mu\text{m}$ ; 11-20  $\mu\text{m}$ ; 21-50  $\mu\text{m}$ ; 51-100  $\mu\text{m}$ ; 101-500  $\mu\text{m}$ ; 501-1.000  $\mu\text{m}$ ; 1.001-2.500  $\mu\text{m}$ ; 2.501-5.000  $\mu\text{m}$ ; 5.001-10.000  $\mu\text{m}$ ; y > 10.000  $\mu\text{m}$ . Resaltan que entre los grupos estudiados, la triamcinolona y la metilprednisolona, son los fármacos en los que observan partículas o agregados de hasta un tamaño mayor a 10.000  $\mu\text{m}$ ; factor que se relaciona con una alta tendencia a la agregación de las partículas (tabla 8). Es destacable como, tanto la dexametasona como el fosfato de betametasona, en este estudio se comportaron como compuestos puramente líquidos, lo cual contrasta con el trabajo de Tiso et al.<sup>56</sup> donde observaron pequeñas partículas en ambos compuestos.

Es importante señalar las diferencias existentes en el tamaño de partículas entre ambos estudios. Mientras que Tiso et al. no describen grupos de partículas mayores a 50  $\mu\text{m}$  (salvo casos aislados que se aproximaban a 100  $\mu\text{m}$ ); Benzon et al., establecen grupos de hasta 1.000  $\mu\text{m}$ , hecho que probablemente se relaciona con una rápida precipitación que favorece la aparición de conglomerados.

En comparación con las soluciones de esteroides particulados, la dexametasona tiene «partículas» significativamente más pequeñas que los hematíes, con menor tendencia a la agregación y menor densidad. Estas características propias de la dexametasona, deberían evitar o reducir significativamente el riesgo de infartos embólicos que puedan ocurrir después de la inyección intraarterial accidental, complicación más grave descrita con el uso de los corticoides particulados<sup>72,73</sup>.

Se debe considerar, hasta que sea aportada una mejor evidencia a través de estudios clínicos en técnicas intervencionistas, el uso de dexametasona al realizar inyecciones epidurales y, especialmente, ciertos abordajes en segmentos comprometidos.

**Tabla 8** Distribución porcentual del tamaño de las partículas encontradas en los diferentes tipos de corticoides según los datos de Benzon et al.<sup>60</sup> y Tiso et al.<sup>56</sup>

| Tamaño              | TRA             |                  | CLT             |                  | BTM             |                  | BSP             |                  | DEX             |                  |
|---------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                     | Tiso et al. (%) | Benzo et al. (%) | Tiso et al. (%) | Benzo et al. (%) | Tiso et al. (%) | Benzo et al. (%) | Tiso et al. (%) | Benzo et al. (%) | Tiso et al. (%) | Benzo et al. (%) |
| 0-10 $\mu\text{m}$  | 37              | 71               | 48              | 82               | 61              | 93               | 0               | 15               | 0               | 0                |
| 11-20 $\mu\text{m}$ | 28              | 8                | 28              | 9                | 7               | 6                | 0               | 15               | 0               | 0                |
| 21-50 $\mu\text{m}$ | 31              | 9                | 23              | 6                | 10              | 1                | 0               | —                | 0               | 0                |
| > 50 $\mu\text{m}$  | 4               | 12               | 1               | 3                | 22              |                  | 0               | 3                | 0               | 0                |

BSP: betamethasone sodio phosphato; BTM: betamethasone sodio phosphato/betamethasone acetato. Betamethasone compuesta; CLTN: Celestone soluspan® (betamethasone sodio phosphato/betamethasone acetato, betamethasone comercial); DEX: dexamethasone sodio phosphato; TRA: triamcinolona acetato.

### Calibre de las estructuras vasculares

Derivado de estudios anatómicos<sup>67,74</sup> se ha establecido una serie de intervalos de tamaños de los vasos que con mayor frecuencia son afectados durante las infiltraciones de estos corticoides particulados. Así, se ha establecido que el diámetro de una arteriola es entre 100-500  $\mu\text{m}$ , la arteria cervical profunda entre 600-2.600  $\mu\text{m}$  y la arteria vertebral alrededor de 3.000-5.500  $\mu\text{m}$ <sup>68</sup>. Las partículas de tamaño medio entre 51 y 1.000  $\mu\text{m}$  son capaces de penetrar en los mencionados vasos y ocluirlos parcialmente, mientras que partículas más pequeñas (entre 10 y 50  $\mu\text{m}$ ), no serían en principio responsables de la obstrucción de arterias de gran dimensiones, pero sí podrían dañar localmente capilares y arteriolas<sup>75,76</sup>. Microtrombos de 60-100  $\mu\text{m}$  son capaces de ocluir vasos terminales con efectos lesivos a nivel cerebral.

### Alertas y consensos referentes al tema de las complicaciones isquémicas tras el uso de corticoides particulados

En función de las complicaciones acontecidas durante estos años, derivadas del uso de los corticoides por las diferentes vías de abordaje del espacio epidural, y apoyándose en el hecho de que estos fármacos no tienen la aprobación específica en la ficha técnica para ser administrados por vía epidural, la FDA emitió el día 23 de abril del 2014 una alerta recomendando que se ofrezca una mejor información sobre las graves, pero poco frecuentes, complicaciones derivadas de su uso, incluyendo el etiquetado de estos productos<sup>53</sup>. Los datos aportados por la FDA proceden del Sistema de Informes sobre Eventos Adversos (FAERS, por su sigla en inglés) de la FDA y la literatura médica<sup>56,78-96</sup>. El uso habitual de este tratamiento y la preocupación sobre la seguridad del uso de los corticoides particulados por vía epidural ha hecho que se revisara y analizara el tema. Los comités de expertos y los grupos de consenso, recientemente<sup>55</sup> han elaborado unas normas de procedimiento como respuesta a esta alerta, para limitar estos riesgos (tabla 10<sup>55</sup>)<sup>111</sup>. La alerta de la FDA ha sido criticada y cuestionada por numerosos autores<sup>21,55,112</sup>. En sus críticas resaltan el inapropiado análisis realizado de la bibliografía aportada, ya que existen diversos y múltiples

factores determinantes a la hora de realizar estos procedimientos que fueron obviados por parte de la organización<sup>19</sup>.

Las complicaciones reportadas, aunque reales, son excepcionales, ya que a pesar de carecer de la aprobación de la FDA, la administración de corticoides por vía epidural se ha realizado con éxito desde 1952, incluyendo a EE.UU. entre los países donde rutinariamente se utilizan (aportándose únicamente 15 casos al emitir esta alerta [tabla 9<sup>53</sup>]).

Resaltar como en el informe de la alerta no se tienen en cuenta la evolución técnica que han traído consigo las complicaciones en los segmentos más conflictivos. No se valora cómo el uso de agujas romas o la realización de las técnicas bajo guía fluoroscópica con inyección de contraste puede haber incidido en las citadas complicaciones.

Además, es fundamental el hecho de que obvian la existencia de mecanismos alternativos como productores del daño isquémico. Fenómenos como el espasmo arterial, la disección del vaso o el daño directo producido por la técnica en sí son obviados sin tener en consideración que podrían ocurrir aún usando corticoides no particulados.

Tampoco se valoran en la alerta, la eficacia y la eficiencia del uso de corticoides particulados, demostrado en numerosos estudios en el manejo y tratamiento del dolor producido por hernias discales y radiculitis lumbosacras mediante infiltraciones caudales, interlaminares y transforaminales, y un nivel de evidencia menor en los niveles cervicales y torácicos<sup>19</sup>.

En España, la Sociedad Española del Dolor (SED) emitió un comunicado a sus socios analizando la alerta de la

**Tabla 9** Lesiones neurológicas descritas tras el uso de corticoides particulados por vía epidural

| Técnica                                       | Número de pacientes |
|-----------------------------------------------|---------------------|
| Abordaje transforaminal a nivel cervical      | 6                   |
| Abordaje transforaminal a nivel lumbar        | 4                   |
| Abordaje interlaminar cervical                | 2                   |
| Abordaje interlaminar torácico                | 1                   |
| Infiltración paravertebral cervical           | 1                   |
| Infiltración intrarticular facetaria de C1-C2 | 1                   |

**Tabla 10** Recomendaciones del comité de expertos para el uso de corticoide epidurales

|    |                                                                                                                                                                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | La inyección intraepidural de corticoides (IEC) vía interlaminar (IL) cervical está asociada con escaso riesgo de daño neurológico severo.                                                                               |
| 2  | La IEC vía transforaminal (TF) está raramente asociada a complicaciones neurovasculares.                                                                                                                                 |
| 3  | Todas las IEC vía IL cervicales deberán ser realizadas por guía fluoroscópica con visión AP, lateral y oblicua contralateral, verificando la posición con contraste.                                                     |
| 4  | La IEC vía TF cervical deberá realizarse inyectando contraste en tiempo real en lateral y frontal, antes de inyectar cualquier sustancia.                                                                                |
| 5  | El abordaje vía IL cervical recomendado es C7-T1, evitando más alto de C6-C7.                                                                                                                                            |
| 6  | Es necesario el estudio del espacio epidural mediante pruebas de imagen, previamente a cualquier procedimiento epidural cervical vía IL.                                                                                 |
| 7  | Evitar corticoides particulados (CP) vía TF cervical.                                                                                                                                                                    |
| 8  | Todas las IEC a nivel lumbar deben ser realizadas bajo guía fluoroscópica con imagen AP, lateral u oblicua contralateral, y con inyección de contraste.                                                                  |
| 9  | Las IEC vía TF lumbar deberán realizarse inyectando contraste en tiempo real en lateral y frontal antes de inyectar cualquier sustancia.                                                                                 |
| 10 | La elección inicial para la vía TF lumbar es la dexametasona.                                                                                                                                                            |
| 11 | Existen situaciones en las que se puede considerar el uso de CP vía TF lumbar.                                                                                                                                           |
| 12 | Se recomienda el uso de alargaderas para la realización de las IEC vía TF lumbar                                                                                                                                         |
| 13 | Debe usarse mascarilla y guantes estériles durante el procedimiento.                                                                                                                                                     |
| 14 | La elección de la vía utilizada, IL o TF, deberá ser valorada por el especialista y el paciente, valorando riesgos/beneficios.                                                                                           |
| 15 | La vía IL cervical y lumbar puede ser realizada en pacientes alérgicos al contraste, sin el uso de este.                                                                                                                 |
| 16 | En los alérgicos al contraste, la IEC vía TF podrá ser utilizada sin inyección previa de contraste, pero únicamente haciendo uso de corticoides libres de preservantes y no particulados.                                |
| 17 | No se recomiendan grados de sedación de moderado a severo para la realización de procedimientos de IEC. Grados ligeros de sedación están permitidos si el paciente es capaz de comunicar la presencia de complicaciones. |

FDA. En el comunicado señalan como en la alerta no se distinguió entre la vía de administración de los corticoides (interlaminar/transforaminal). Además de que no se diferenció entre los diferentes tipos de corticoide (particulado o no). Al igual que la ISIS, remarcan el hecho de que la alerta haya sido redactada de manera unilateral por la denominada «*regulatory division* de la FDA» y no por la Safe Use Initiative (SUI) de la FDA (que venía trabajando en el uso de corticoides epidurales durante meses, junto con un amplio panel de expertos de diversas sociedades científicas americanas dedicadas al tratamiento del dolor [Multi-Society Pain Workgroup]).

La SED en su comunicado recomienda la lectura simultánea de la alerta con el artículo publicado en *Pain Physician* por el Dr. Manchikanti et al.<sup>21</sup>, donde revela los fallos metodológicos que el trabajo de la FDA presenta. Por último, sugiere tener presente 2 cuestiones fundamentales:

La necesidad de informar a los pacientes de los posibles (aunque poco probables) riesgos de la administración de corticoides epidurales, modificando el consentimiento informado de las técnicas que lo incluyan.

Tener en consideración las indicaciones mencionadas en la ficha técnica de los corticoides, especialmente la triamcinolona (la cual específicamente expone que no debe utilizarse por la vía epidural), con la finalidad de pensar en la posibilidad de añadir un consentimiento explícito como tratamiento compasivo de los corticoides teniendo como referencia el Real Decreto que regula el uso de fármacos en condiciones especiales<sup>113</sup>.

## Conclusiones

Los corticoides, junto con los anestésicos locales, son los medicamentos más utilizados en las técnicas empleadas en el tratamiento del dolor crónico. Los beneficios clínicos demostrados, unido a la baja incidencia de complicaciones, hacen que su uso este fuera de discusión en estas indicaciones. En los EE.UU. se realizaron 2.289.213 infiltraciones epidurales para este uso, tan solo en pacientes adscritos a su seguridad social (Medicare and Medicaid) en el año 2011<sup>113</sup>. Sin embargo, su uso debe adecuarse a unas estrictas recomendaciones elaboradas por los comités de expertos y recogidos en la [tabla 10](#). Todos los abordajes del espacio epidural para la administración de corticoides deben de ser acompañados por una visión fluoroscópica con inyección de contraste en tiempo real con imagen en posición anterior-posterior y lateral. En el caso del segmento cervical la imagen lateral puede ser sustituida por una oblicua contralateral modificada. En niveles cervicales se recomienda una entrada al espacio en el segmento C7-T1 por la particularidad de la anatomía en este nivel. Deben ser observadas con detenimiento las imágenes radiológicas previas (en especial la RMN), con el fin de descartar una estenosis de canal severa que pueda suponer un riesgo incrementado a la hora de abordar el espacio.

En los abordajes transforaminales en los diferentes niveles del axis, el objetivo será evitar la inyección del fármaco en el interior de un vaso. Para ello se procederá a la visión de la difusión del contraste en las diferentes angulaciones

del tubo fluoroscópico. El corticoide a usar en esta vía ha de ser hasta nuevos estudios, la dexametasona, por su naturaleza más segura. El uso de una dosis test de anestésico local previa a la infusión del corticoide junto al uso de agujas romas y de pequeños calibre son recomendables, aunque no existen conclusiones sobre estos hechos. En vista de los acontecimientos mencionados, las controversias generadas y la falta de estudios bien realizados sobre el uso de los corticoides, consideramos de vital importancia realizar una revisión general sobre las indicaciones, efectos secundarios, complicaciones y características particulares de los diferentes corticoides utilizados en las diversas enfermedades dolorosas.

Es de vital importancia la comunicación de las potenciales complicaciones y efectos adversos a través de los diferentes sistemas disponibles para ello, y que en España están representados por el sistema SENSAR. Su comunicación permite aumentar nuestro conocimiento, pudiéndose obtener conclusiones más precisas.

## Financiación

No se ha recibido ninguna beca ni ayuda de ninguna institución para la elaboración de este manuscrito.

## Conflicto de intereses

Todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría. Ninguno de los autores firmantes posee conflicto de intereses y la confirmación de su declaración en la sección Additional Information del EES. Los autores declaran que han tenido en cuenta las «Responsabilidades éticas» del comité de experimentación humana o animal responsable, y que el trabajo ha sido desarrollado de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

## Bibliografía

- Conn A, Buenaventura RM, Datta S, Abdi S, Diwan S. Systematic review of caudal epidural injections in the management of chronic low back pain. *Pain Physician*. 2009;12:109–35.
- Scherer J, Rainsford KD, Kean CA, Kean WF. Pharmacology of intra-articular triamcinolone. *Inflammopharmacology* V 22. 2014;201–17.
- Sicard MA. Les injections medicamenteuse extraduraales per voie saracoccygiene. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1901;53:396–8.
- Pasquier NM, Leri D. Injection intra-et extradurales de cocaine a dose minime daus le raitment de la sciattique. *Bull Gen Ther*. 1901;142:196.
- Caussade G, Queste P. Traitement de al neuralgie sciattique par la methode de Sicard. Resultats favorables meme dans les cas chroniues par la cocaine a doses elevees et repetees a intervalles raproches. *Bull Soc Med Hosp Paris*. 1909;28:865.
- Brown CY, Jessar RA, Hollander JL. Cortisone in the treatment of osteoarthritis of the hips. *JAMA*. 1951;147:551–4.
- Hollander JL, Brown EM Jr, Jessar RA, Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA*. 1951;147:1629–35.
- Robechhi A, Capra R. L'idrocortisone composto F. Prime esperienze cliniche in campo reumatologico. *Minerva Med*. 1952;98:1259–63.
- Schramm R, Thorlacius H. Neutrophil recruitment in mast cell-dependent inflammation: Inhibitory mechanisms of glucocorticoids. *Inflamm Res*. 2004;53:644–52.
- Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120:76–85.
- Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:161–92.
- Yates JM, Smith KG, Robinson PP. The effect of triamcinolone hexacetonide on the spontaneous and mechanically-induced ectopic discharge following lingual nerve injury in the ferret. *Pain*. 2004;111:261–9.
- Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Minireview: Rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology*. 2006;147:5549–56.
- Rijsdijk M, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Yaksh TL. The effects of glucocorticoids on neuropathic pain: A review with emphasis on intrathecal methylprednisolone acetate delivery. *Anesth Analg*. 2014;118:1097–112.
- Conrozier T, Vignon E. Is there evidence to support the inclusion of viscosupplementation in the treatment paradigm for patients with hip osteoarthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:711–6.
- Tynjala P, Honkanen V, Lahdenne P. Intraarticular steroids in radiologically confirmed tarsal and hip synovitis of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:643–8.
- Manchikanti L. Role of neuraxial steroids in interventional pain management. *Pain Physician*. 2002;5:182–99.
- Abdi S, Datta S, Trescot AM, Schultz DM, Adlaka R, Atluri SL, et al. Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: A systematic review. *Pain Physician*. 2007;10:185–212.
- Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, Heagerty PJ, Deyo RA, Sullivan SD, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2014;371:11–22.
- Baker R, Dreyfuss P, Mercer S, Bogduk N. Cervical transforaminal injection of corticosteroids into a radicular artery: A possible mechanism for spinal cord injury. *Pain*. 2003;103:211–5.
- Manchikanti L, Candido KD, Singh V, Gharibo CG, Boswell MV, Benyamin RM, et al. Epidural steroid warning controversy still dogging FDA. *Pain Physician*. 2014;17:E451–74.
- Manchikanti L. Pharmacology of Neuraxial Steroids. En: Manchikanti L, Singh V, editores. *Interventional techniques in chronic spinal pain*, Paducah. Kentucky: ASIPP Publishing; 2007. p. 167–84.
- Xu C, He J, Jiang H, Zu L, Zhai W, Pu S, et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2009;23:1161–70.
- Yarushkina NI, Bagaeva TR, Filaretova LP. Effect of glucocorticoid receptor blockade on analgesic effect of corticotropin-releasing factor. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150:579–82.
- Cole BJ, Schumacher HR Jr. Injectable corticosteroids in modern practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005;13:37–46.
- Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: Pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J*. 2014;14:203–7.
- Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med J Aust*. 2000;173:141–3.
- Takadera T, Ohayashiki T. Benzyl alcohol inhibits N-methyl-D: -aspartate receptor-mediated neurotoxicity and calcium accumulation in cultured rat cortical neurons. *J Biomed Sci*. 2008;1:767–70.
- Rowlingson JC, Neal JM. Adjuvant and preservative toxicity. En: Neal J, Rathmell JP, editores. *Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 85–93.

30. Candido KD, Knezevic I, Mukalel J, Knezevic NN. Enhancing the relative safety of intentional or unintentional intrathecal methylprednisolone administration by removing polyethylene glycol. *Anesth Analg*. 2011;113:1487–9.
31. Manchikanti L. Pharmacology of Neuraxial Steroids. En: Manchikanti L, Singh V, editors. *Interventional Techniques in Chronic Spinal Pain*, volume1, 1th ed. United States of America: ASSIP Publishing; 2007. p. 169–84.
32. Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. *Anesthesiology*. 1994;81:1198–205.
33. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28:749–56.
34. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Side effects of corticosteroid injections: what's new? *Joint Bone Spine*. 2013;80:363–7.
35. Desramé J, Sabaté JM, Agher R, Bremont C, Gaudric M, Couturier D, et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1785–91.
36. Brunton PJ. Neuroactive steroids and stress axis regulation: Pregnancy and beyond. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015, pii: S0960-0760(15)30040-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.003. [Epub ahead of print].
37. Habib G, Jabbour A, Salman J, Hakim G, Haddad H. The effect of epidural methylprednisolone acetate injection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Anesth*. 2013;25:629–33.
38. Hsu D, Fu P, Gyermek L, Tan C. Comparison of plasma cortisol and ACTH profile after a single lumbar epidural dose of triamcinolone 40mg, 80mg respectively in low back pain patients. *Anesth Analg*. 1996;82:S191.
39. Mader R, Lavi I, Luboshitzky R. Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis Rheum*. 2005;52:924–8.
40. Wang AA, Hutchinson DT. The effect of corticosteroid injection for trigger finger on blood glucose level in diabetic patients. *J Hand Surg Am*. 2006;31:979–81.
41. Baumgarten KM, Gerlach D, Boyer MI. Corticosteroid injection in diabetic patients with trigger finger: A prospective, randomized, controlled double-blinded study. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:2604–11.
42. Habib GS, Bashir M, Jabbour A. Increased blood glucose levels following intraarticular injection of methylprednisolone acetate in patients with controlled diabetes and symptomatic osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1790–1.
43. Kang SS, Hwang BM, Son H, Cheong IY, Lee SJ, Chung TY. Changes in bone mineral density in postmenopausal women treated with epidural steroid injections for lower back pain. *Pain Physician*. 2012;15:229–36.
44. Kim S, Hwang B. Relationship between bone mineral density and the frequent administration of epidural steroid injections in postmenopausal women with low back pain. *Pain Res Manag*. 2014;19:30–4.
45. Manchikanti L, Pampati VS, Beyer C, Damron K, Cash K, Moss T. The effect of neuraxial steroids on weight and bone mass density: A prospective evaluation. *Pain Physician*. 2000;3:357–66.
46. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol*. 2000;166:235–45.
47. Thijssen JH. Gene polymorphisms involved in the regulation of bone quality. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:131–9.
48. Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Proc Nutr Soc*. 2007;66:158–65.
49. Ho YV, Briganti EM, Duan Y, Buchanan R, Hall S, See-man E. Polymorphism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid-related osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1999;9:134–8.
50. Francis RM, Harrington F, Turner E, Papiha SS, Datta HK, Vitamin D. receptor gene polymorphism in men and its effect on bone density and calcium absorption. *Clin Endocrinol*. 1997;46:83–6.
51. Goldzweig O, Carrasco R, Hashkes PJ. Systemic adverse events following intraarticular corticosteroid injections for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Two patients with dermatologic adverse events and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:71–6.
52. Abbasi A, Roque-Dang CM, Malhotra G. Persistent hiccups after interventional pain procedures: A case series and review. *PM&R*. 2012;4:144–51.
53. 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 [consultado 23 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug-Safety/UCM394286.pdf>.
54. Furman MB, Giovanniello MT, O'Brien EM. Incidence of intravascular penetration in transforaminal cervical epidural steroid injections. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:21–5.
55. Rathmell JT, Benzon HT, Dreyfuss P, Huntoon M, Wallace M. Safeguards to prevent neurologic complications after epidural steroid injections. *Anesthesiology*. 2015;122:974–84.
56. Tiso RL, Cutler T, Catania JA, Whalen K. Adverse central nervous system sequelae after selective transforaminal block: The role of corticosteroids. *Spine J*. 2004;4:468–74.
57. Okubadejo GO, Talcott MR, Schmidt RE, Sharma A, Patel AA, Mackey RB, et al. Perils of intravascular methylprednisolone injection into the vertebral artery. An animal study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90:1932–8.
58. Malhotra G, Abbasi A, Rhee M. Complications of transforaminal cervical epidural steroid injections. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:731–9.
59. Rinoo V, Shah MD. Paraplegia following thoracic and lumbar transforaminal epidural steroid injections: How relevant are particulate steroids? *Pain Practice*. 2014;14:297–300.
60. 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;106:331–8.
61. Dawley JD, Moeller-Bertram T, Wallace MS, Patel PM. Intra-arterial injection in the rat brain: Evaluation of steroids used for transforaminal epidurals. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:1638–43.
62. Lima RM, Navarro LH, Carness JM, Barros GA, Marques ME, Solanki D, et al. Clinical and histological effects of the intrathecal administration of methylprednisolone in dogs. *Pain Physician*. 2010;13:493–501.
63. Rathmell JP, April C, Bogduk N. Cervical transforaminal injection of steroids. *Anesthesiology*. 2004;100:1595–600.
64. Benny B, Azari P, Briones D. Complications of cervical transforaminal epidural steroid injections. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:601–7.
65. Baker R, Dreyfuss P, Mercer S, Bogduk N. Cervical transforaminal injection of corticosteroids into a radicular artery: A possible mechanism for spinal cord injury. *Pain*. 2002;103:211–5.
66. Rathmell JP, Benzon HT. Transforaminal injection of steroid: Should we continue? *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:397–9.
67. Huntoon MA. Anatomy of the cervical intervertebral foramina: Vulnerable arteries and ischemic neurologic injuries after transforaminal epidural injections. *Pain*. 2005;117:104–11.
68. Glaser SE, Shah RV. Root cause analysis of paraplegia following transforaminal epidural steroid injections: The "unsafe" triangle. *Pain Physician*. 2010;13:237–44.
69. Edwards AO. Central retinal artery occlusion following forehead injection with a corticosteroid suspension. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:460–1.
70. Yagci A, Palamar M, Egrilmez S, Sahbazov C, Ozbek SS. Anterior segment ischemia and retinochoroidal vascular occlusion after

- intralesional steroid injection. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24:55-7.
71. Derby R, Lee SH, Date ES, Lee JH, Lee CH. Size and aggregation of corticosteroids used for epidural injections. *Pain Med*. 2008;9:227-34.
  72. Scanlon GC, Moeller-Bertram T, Romanowsky SM, Wallace MS. Cervical transforaminal epidural steroid injections: More dangerous than we think? *Spine*. 2007;32:1249-56.
  73. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Side effects of corticosteroid injections: What's new? *Joint Bone Spine*. 2013;80:363-7.
  74. Hoeft MA, Rathmell JP, Monsey RD, Fonda BJ. Cervical transforaminal injection and the radicular artery: Variation in anatomical location within the cervical intervertebral foramina. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:270-4.
  75. Rapp JH, Pan XM, Yu B, Swanson RA, Higashida RT, Simpson P, et al. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli <100 microm in size. *Stroke*. 2003;34:1976-80.
  76. Rapp JH, Hollenbeck K, Pan XM. An experimental model of lacunar infarction: Embolization of microthrombi. *J Vasc Surg*. 2008;48:196-200.
  77. Windsor RE, Storm S, Sugar R, Nagula D. Cervical transforaminal injection: Review of the literature, complications, and a suggested technique. *Pain Physician*. 2003;6:457-65.
  78. Deshpande DM, Krishnan C, Kerr DA. Transverse myelitis after lumbar steroid injection in a patient with Behcet's disease. *Spinal Cord*. 2005;43:735-7.
  79. Ludwig MA, Burns SP. Spinal cord infarction following cervical transforaminal epidural injection: A case report. *Spine*. 2005;30:E266-8.
  80. Tripathi M, Nath SS, Gupta RK. Paraplegia after intracord injection during attempted epidural steroid injection in an awake-patient. *Anesth Analg*. 2005;101:1209-11.
  81. Bose B. Quadriplegia following cervical epidural steroid injections: Case report and review of the literature. *Spine J*. 2005;5:558-63.
  82. Houten JK, Errico TJ. Paraplegia after lumbosacral nerve root block: Report of three cases. *Spine J*. 2002;2:70-5.
  83. Somayaji HS, Saifuddin A, Casey AT, Briggs TW. Spinal cord infarction following therapeutic computed tomography-guided left L2 nerve root injection. *Spine*. 2005;30:E106-8.
  84. Meyer HJ, Monticelli F, Kiesslich J. Fatal embolism of the anterior spinal artery after local cervical analgesic infiltration. *Forensic Sci Int*. 2005;149:115-9.
  85. Ziai WC, Ardelt AA, Llinas RH. Brainstem stroke following uncomplicated cervical epidural steroid injection. *Arch Neurol*. 2006;63:1643-6.
  86. Beckman WA, Mendez RJ, Paine GF, Mazzilli MA. Cerebellar herniation after cervical transforaminal epidural injection. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:282-5.
  87. Suresh S, Berman J, Connell DA. Cerebellar and brainstem infarction as a complication of CT-guided transforaminal cervical nerve root block. *Skeletal Radiol*. 2007;36:449-52.
  88. Popescu A, Lu A, Gardner K. An unusual mechanism for spinal cord infarction-case report. *Ann Neurol*. 2007;62:32.
  89. Rathmell JP. Toward improving the safety of transforaminal injection. *Anesth Analg*. 2009;109:8-10.
  90. Kennedy DJ, Dreyfuss P, Aprill CN, Bogduk N. Paraplegia following image-guided transforaminal lumbar spine epidural steroid injection: Two case reports. *Pain Med*. 2009;10:1389-94.
  91. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: Report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth*. 2009;102:179-90.
  92. Lyders EM, Morris PPA. case of spinal cord infarction following lumbar transforaminal epidural steroid injection: MR imaging and angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:1691-3.
  93. Pal B, Morris J. Perceived risks of joint infection following intra-articular corticosteroid injections: A survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 1999;18:264-5.
  94. Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, Hirst P, Paul A. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee-a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol*. 2003;22:386-90.
  95. Nallamshetty L, Buchowski JM, Nazarian LA, Narula S, Musto M, Ahn NU, et al. Septic arthritis of the hip following cortisone injection: Case report and review of the literature. *Clin Imaging*. 2003;27:225-8.
  96. Erturan G, Holme H, Iyer S. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* septic arthritis secondary to intra-articular injection-a case report and literature review. *J Med Microbiol*. 2012;61:860-3.
  97. Wang Q, Jiang X, Tian W. Does previous intra-articular steroid injection increase the risk of joint infection following total hip arthroplasty or total knee arthroplasty? A meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1878-83.
  98. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, Wiese AD, Wise ME, Ward J, et al. Tennessee Fungal Meningitis Investigation Team Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee. *N Engl J Med*. 2012;367:2194-203.
  99. McIntosh AL, Hanssen AD, Wenger DE, Osmon DR. Recent intraarticular steroid injection may increase infection rates in primary THA. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;451:50-4.
  100. Xing D, Yang Y, Ma X, Ma J, Ma B, Chen Y. Dose intraarticular steroid injection increase the rate of infection in subsequent arthroplasty: Grading the evidence through a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2014;9:107.
  101. Marsland D, Mumith A, Barlow IW. Systematic review: The safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *Knee*. 2014;21:6-11.
  102. Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: A guide to treatment. *BioDrugs*. 1998;9:95-103.
  103. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010;29:347-56.
  104. Taylor BC, Tancev A, Fowler T. Bilateral patellar tendon rupture at different sites without predisposing systemic disease or steroid use. *Iowa Orthop J*. 2009;29:100-4.
  105. Chen SK, Lu CC, Chou PH, Guo LY, Wu WL. Patellar tendon ruptures in weight lifters after local steroid injections. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129:369-72.
  106. Basadonna PT, Ruco V, Gasparini D, Onorato A. Plantar fat pad atrophy after corticosteroid injection for an interdigital neuroma: A case report. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999;78:283-5.
  107. Venkatesan P, Fangman WL. Linear hypopigmentation and cutaneous atrophy following intra-articular steroid injections for de Quervain's tendonitis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:492-3.
  108. Schwartz C, Javvaji S, Feinberg JS. Linear rays of hypopigmentation following intra-articular corticosteroid injection for post-traumatic degenerative joint disease. *Dermatol Online J*. 2012;18:11.
  109. Jang WS, Park J, Yoo KH, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Branch-shaped cutaneous hypopigmentation and atrophy after intralesional triamcinolone injection. *Ann Dermatol*. 2011;23:111-4.
  110. Say EA, Shields CL, Bianciotto C, Shields JA. Perilymphatic subcutaneous fat atrophy and cutaneous depigmentation after periorbital triamcinolone acetate injection in a child. *J AAPOS*. 2011;15:107-8.
  111. Kennedy DJ, Levin J, Rosenquist R, Singh V, Smith C, Stojanovic M, et al. Epidural Steroid Injections are Safe and Effective:

- Multisociety Letter in Support of the Safety and Effectiveness of Epidural Steroid Injections. *Pain Med.* 2015;16:833–6.
112. Nebreda CL, Ojeda A, Aliaga L. Infiltración epidural de corticosteroides. ¿Sí o no? A propósito de una alerta. *Rev Soc Esp Dolor.* 2015;22:1–6.
113. Manchikanti L, Pampati V, Falco FJ, Hirsch JA. Assessment of the growth of epidural injections in the Medicare population from 2000 to 2011. *Pain Physician.* 2013;16: E349–64.