

## Esteroides Epidurales: Consideraciones sobre los Nuevos Casos de Meningitis Infecciosa en Estados Unidos y Revisión de sus Indicaciones Terapéuticas

Epidural Steroids: Considerations Regarding the New Cases of Infectious Meningitis in the United States and a Review of their Therapeutic Indications

Pino, Carlos <sup>(1)</sup>.

### Resumen

La administración de esteroides epidurales es ampliamente utilizada para el manejo del dolor lumbar. Recientemente hemos presenciado la aparición de infecciones del neuroeje en Estados Unidos debido a la contaminación de los envases fabricados por una farmacia de formulación "magistral" en Nueva Inglaterra. Este hecho nos ha obligado a preguntarnos sobre la utilidad y riesgos de esta terapia. El propósito de este artículo es presentar una revisión de la evidencia disponible que sustenta el uso de inyecciones epidurales de esteroides y los riesgos asociados.

**Palabras claves:** epidural, peridural, esteroides, dolor lumbar, meningitis, abscesos peridurales, infección, complicaciones.

### Abstract:

Epidural steroid injections are widely used in the treatment of low back pain. In the United States, we have recently witnessed an outbreak of neuraxial infections, likely due to contaminated steroids made by a compounding pharmacy in New England. This has forced us to question the utility and risks of this therapy. The following article presents a review of the available evidence supporting the use of steroid injections for low back pain, as well as the associated risks.

**Keywords:** epidural, steroids, low back pain, meningitis, epidural abscess, infection, complications.

---

(1) *Profesor Asociado de Anestesiología y Medicina del Dolor.*

*Director, Center for Pain Medicine  
Department of Anesthesiology  
University of Vermont College of Medicine*

### Introducción

Primum non nocere o "lo primero es no dañar" es uno de los pilares básicos de la ética médica. Esto es especialmente relevante en momentos en que nos hemos enterado de al menos 29 muertes y más de 400 casos de meningitis fúngica en Estados Unidos. Organismos gubernamentales como la Federal Drug Administration (FDA) y el Center for Disease Control (CDC) se encuentran aún investigando los detalles, pero se estima que alrededor de 14.000 pacientes pudieron haber sido inyectados con esteroides contaminados. Según informaciones preliminares, el producto se habría fabricado en una "farmacia magistral" llamada New England Compounding Center (NECC) en Framingham, Massachusetts. Estos productos contaminados habrían sido despachados a 23 estados desde Carolina del Norte hasta California, y ya se han reportado casos de meningitis en Tennessee, Michigan, Virginia, Indiana, Florida, Maryland, Minnesota, Carolina del Norte, Ohio y recientemente, Nueva Jersey. Ampliamente difundido por la prensa, pacientes y médicos han comenzado a preguntarse sobre la utilidad y riesgos de esta terapia. Nuestra propia clínica del dolor recibió durante el periodo inicial cerca de 150 llamadas diarias de parte de pacientes

preguntando sobre la seguridad de estos procedimientos y el origen de nuestros medicamentos.

Hasta ahora, solo se han conocido casos asociados a inyecciones en el neuroeje, sin embargo, la CDC ha recomendado cautela en todo tipo de inyecciones de esteroides, inclusive inyecciones intra-articulares.

### **Riesgos Asociados a Esteroides Peridurales**

La administración de esteroides para tratar todo tipo de dolores se ha hecho muy común en el mundo entero. Datos de la oficina de estadística de la población cubierta por Medicare indican que durante el año 2005, más de 1 millón y medio de personas recibieron una inyección de esteroides epidurales para el tratamiento del dolor. La cantidad de estos procedimientos que se proyectan para la población general son cuatro veces mayores a estos datos de la población cubierta por Medicare (1, 2).

A pesar de lo común de esta modalidad terapéutica, las complicaciones asociadas a estos procedimientos son relativamente bajas. Las complicaciones pueden agruparse en dos tipos: aquéllas asociadas al procedimiento en sí y aquéllas asociadas a la administración del esteroide.

Entre las complicaciones asociadas al procedimiento en sí, se deben considerar punción de la dura madre, trauma medular o de una raíz nerviosa, infección o absceso peridural, meningitis, hematoma peridural, inyección intravascular, accidente vascular, daño neurológico y muerte (3).

Las complicaciones más frecuentes son generalmente benignas, tales como aumento transitorio del dolor (2-6%), reacciones vasovagales (0,3-1,7%), punción dural (0,3%), y cefalea no posicional (2,6-3,5%). Las complicaciones infecciosas, aunque de gran severidad, también son bajas. Una revisión de la literatura sobre infecciones peridurales en tratamientos de dolor revela casos aislados de granulomas (4) y de abscesos epidurales (5, 6). Existen estimaciones sobre la incidencia de meningitis o abscesos peridurales en la literatura anestesiológica que la aproximan a 1 en 37.000-50.000 casos (7). Tradicionalmente, el agente más comúnmente identificado es el *S. aureus* y la meningitis se manifiesta clínicamente entre 8 horas a 8 días, mientras que los casos de abscesos epidurales se manifiestan clínicamente entre 2 días a 5 semanas (7).

Como un caso aparte, cabe mencionar las complicaciones neurológicas asociadas a inyecciones transforaminales, especialmente cervicales. Estas han incluido casos de infarto cerebral, cerebelar, daño directo a la columna, y paraplejía. La hipótesis actual contempla la isquemia, ya sea por vasoespasmo, o por oclusión directa de alguna arteria radicular por parte del material particulado del esteroide. Sabemos que estas pequeñas arterias se ubican en paralelo a la raíz nerviosa en el neuroforamen. Huntton y colegas (8) diseccionaron 95 raíces nerviosas en 10 cadáveres siendo capaz de identificar la presencia de arterias radiculares en 21 agujeros de conjunción (neuroforamen). La oclusión de estas arterias causaría disminución del flujo sanguíneo por la arteria espinal anterior produciendo así isquemia de la medula espinal. En los últimos años, se ha cambiado el esteroide particulado por esteroide no particulado y sin preservantes en inyecciones cervicales. Esto asociado al uso de tecnología de punta como la angiografía de sustracción digital (9), ha reducido la incidencia de complicaciones neurológicas. En nuestros

estudios, el uso de angiografía de sustracción digital ha duplicado la pesquisa de inyección intravascular accidental, al ser comparada con fluoroscopia continua, aumentando la seguridad del procedimiento (9).

En el proceso de producción industrial de muchos medicamentos se agregan preservantes para prolongar la durabilidad del mismo. Para evitar complicaciones neurológicas, muchas clínicas de dolor han recurrido a compañías como NECC que fabrican medicamentos magistrales libres de preservantes. A diferencia de Chile, donde el Instituto de Salud Pública (I.S.P) garantiza la calidad de todos los medicamentos, en Estados Unidos, la Federal Drug Administration (FDA) no tiene jurisdicción sobre las farmacias o compañías que fabrican medicamentos de formulación magistral. En Estados Unidos, esta responsabilidad recae en cada estado.

### **Evidencia de Esteroides Epidurales**

En situaciones como ésta, cabe preguntarse si la evidencia favorece el uso de esteroides inyectables, particularmente aquéllos administrados por vía epidural. El uso de esteroides se basa en la presencia de un proceso inflamatorio que irrita las raíces nerviosas produciendo dolor. La presencia de inflamación de la raíz nerviosa a consecuencia de una hernia discal ha sido demostrada por tomografía computada (10), mielografía (11), cirugía (12), e histología (13, 14). Niveles elevados de fosfolipasa A-2, responsable de la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienos, han sido detectados en pacientes sometidos a discectomías (15). Más aún, la fosfolipasa A2 ha sido implicada como un mediador directo de la inflamación en animales de laboratorio, que al ser aplicada directamente sobre las raíces nerviosas lumbares, produce debilidad de los músculos inervados por aquéllas y disminución del umbral de retirada mecánica (16).

En un modelo animal de radiculopatía, Hayashi y colegas (17) ligaron quirúrgicamente las raíces L4 y L5. Luego, colocaron un catéter epidural entre estas dos raíces ligadas. Todas las ratas demostraron debilidad motora e hiperalgesia térmica. Las ratas se dividieron en tres grupos: aquéllas tratadas con solo betametasona epidural, otro grupo con solución salina epidural, y un tercer grupo tratada con betametasona más bupivacaína epidural. Todos los grupos demostraron reducción transitoria en la hiperalgesia térmica, pero solo aquellos grupos tratados con betametasona demostraron recuperación prolongada a 4 semanas (17).

Se cree que los esteroides reducen el proceso inflamatorio mediante la inducción de un inhibidor de la fosfolipasa A2, evitando así la generación de prostaglandinas (18, 19). Los esteroides también han demostrado suprimir la descarga de "neuromas" y previenen el desarrollo de descargas neurales ectópicas, lo que se atribuye a su acción directa sobre la membrana (20, 21). Interesantemente, la aplicación local de metilprednisolona es capaz de bloquear reversiblemente la transmisión del potencial de acción en fibras C no mielinizadas, pero no en fibras A beta (21).

Muchos autores han intentado identificar aquellos pacientes con más probabilidades de beneficiarse de las inyecciones epidurales de esteroides. En 1960, Goebert y colegas (22) administraron tres inyecciones epidurales consecutivas de hidrocortisona y procaína en 239 pacientes con dolor lumbar. 58% de los pacientes presentaron más de 60% de

alivio del dolor por un periodo mayor a 3 meses (22).

White y colegas (23) estudiaron en forma prospectiva la respuesta al tratamiento con inyección epidural de esteroides en 304 pacientes con dolor lumbar. Los autores encontraron mayor alivio del dolor en pacientes con menos de 2 semanas de evolución y en aquellos pacientes sin “trastornos psicológicos”. El 87% de los pacientes informó buenos resultados a corto plazo, sin diferencias significativas entre los grupos de dolor agudo y crónico, mientras que el 34% de los pacientes en el grupo de dolor agudo todavía reportaban alivio del dolor a los 6 meses, frente al 12% en el cohorte de pacientes con dolor crónico (23).

En un estudio prospectivo y randomizado sobre inyecciones epidurales de esteroides, Buchner y su grupo (24) estudiaron a 36 pacientes menores de 50 años de edad con dolor radicular, dolor al elevar la pierna en posición recta (signo de Lasegue) y presencia de una hernia discal en L4-L5 y L5-S1 confirmada por resonancia magnética nuclear. Todos los pacientes recibieron terapia conservadora idéntica, solo que un grupo determinado aleatoriamente recibió adicionalmente una serie de tres inyecciones epidurales de esteroides. A las 2 semanas de seguimiento, los pacientes del grupo que recibieron la serie de inyecciones epidurales demostraron un aumento estadísticamente significativo en las mediciones destinadas a señalar una mejoría en la capacidad de elevar la pierna sin dolor (dolor provocado). También se observó una tendencia en el alivio del dolor espontáneo a favor de este mismo grupo, sin embargo, ésta no alcanzó significación estadística (24).

Finalmente, un meta-análisis realizado por McQuay y Moore (25) presentó los “números necesarios para tratar” (NNT) como medida de efectividad de esta terapia. Once estudios, con un total de 664 pacientes, presentaban suficiente información sobre el alivio del dolor los primeros 60 días después de una inyección epidural de esteroides. En este grupo de alivio “a corto plazo”, se encontró un NNT de 7,3 pacientes para una mejoría del 75% del dolor. Utilizando una mejoría de 50% del dolor en este mismo grupo, el NNT fue de 3 pacientes. Seis estudios, con un total de 710 pacientes, tenían registros sobre el alivio del dolor mas allá de las 12 semanas. Para una mejoría del 50% del dolor en este grupo de “alivio prolongado”, el NNT fue de 13 pacientes (25).

## Conclusiones

La efectividad de los esteroides epidurales en el alivio del dolor radicular atribuible a hernia discal ha sido documentada por muchos autores (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33). A partir de éstos, la evidencia sugiere que las inyecciones epidurales de esteroides están indicadas en pacientes con dolor agudo radicular y en radiculopatías secundarias a hernias o abultamiento discal (34). Aunque su uso es controvertido debido a la escasa evidencia, las inyecciones epidurales de esteroides también se han utilizado con éxito para tratar el dolor lumbar secundario a enfermedad discal degenerativa (29, 35), estenosis espinal (33), trauma (22), espondilolisis o espondilolistesis (27, 29, 31) y en el dolor radicular post-laminectomía (22, 36).

La presentación clínica del caso índice en Tennessee fue de una meningitis neutrofilica en un paciente inmunocompetente que empeoró a pesar de terapia antibiótica de amplio espectro. Los síntomas comenzaron 3 a 4 semanas después de la inyección epidural. A pesar de tratamiento con antibióticos

de amplio espectro, el paciente continuó empeorando. *Aspergillus fumigatus* en líquido cefalorraquídeo fue finalmente identificado a los 7 días del cultivo, pero ya era demasiado tarde. A pesar de todos los esfuerzos, el paciente falleció aproximadamente 8 semanas después de la inyección epidural (37).

Esta tragedia nos debe recordar que todas nuestras terapias conllevan riesgos, por muy seguras que parezcan. Como especialistas en manejo del dolor, debemos siempre analizar la evidencia, considerar los riesgos y beneficios de nuestros procedimientos y jamás olvidar que “lo primero, es no dañar”.

### Conflicto de Interés:

Los autores no presentan conflictos de intereses ni han recibido apoyo financiero para el desarrollo de esta investigación

Correspondencia:

Dr. Carlos A. Pino

Director, Center for Pain Medicine

University of Vermont College of Medicine

62 Tilley Dr.

South Burlington, VT 05403

E-Mail: carlos.pino@vtmednet.org

## Referencias Bibliográficas

- (1) Manchikanti L. Medicare in interventional pain management: a critical analysis. *Pain Physician*; 9:171-198 (2006).
- (2) Specialty utilization data files from CMS: <http://www.cms.hhs.gov/physicians/pfs>. Revisado Octubre 27 (2012).
- (3) Pino CA, Rathmell JP. *Interventional Management of Chronic Pain*. From Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM (ed). *Anesthesiology* 2nd Edition. McGraw Hill; 1570-1596 (2012).
- (4) Dietrich CL, Smith CE. Epidural granuloma and intracranial hypotension resulting from cervical epidural steroid injection. *Anesthesiology*; 100:445-447 (2004).
- (5) Saigal G, Donovan PMJ, Kozic D. Thoracic intradural Aspergillus abscess formation following epidural steroid injection. *Am J Neuroradiol*; 25:642-644 (2004).
- (6) Kabbara AK, Rosenberg SK, and Untal C. Methicillin-resistant staphylococcus aureus epidural abscess after transforaminal epidural steroid injection. *Pain Physician*; 7:269-272 (2004).
- (7) Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockade in Sweden. *Anesthesiology* 2004; 101:950-959 (1990-1999).
- (8) Huntoon MA. Anatomy of the cervical intervertebral foramina: vulnerable arteries and ischemic neurologic injuries after transforaminal epidural injections. *Pain*; 117:104-111 (2005).
- (9) Pino CA, Ivie C, Khan A et al. Utility of Using Digital Subtraction Angiography in Cervical Transforaminal Epidural Steroid Injections: Does Digital Subtraction Improve Safety? (In press)
- (10) Takata K et al. Swelling of the cauda equina in patients who have herniation of the lumbar disc: A possible pathogenesis of sciatica. *J Bone Joint Surg Am*; 70(3):361-8 (1988).
- (11) Berg A. Clinical and myelographic studies of conservatively treated cases of lumbar intervertebral disc protrusion. *Acta Chir Scand*; 104:124-129 (1953).
- (12) Murphy RW. Nerve roots and spinal nerves in degenerated disc disease. *Clin Orthop*; 129:46-60 (1977).
- (13) Lindahl O, Rexed B. Histologic changes in spinal nerve roots of operated cases of sciatica. *Acta Orthop Scand*; 20:215-225 (1950).
- (14) Marshall LL, Trethwie ER. Chemical irritation of nerve-root in disc prolapse. *Lancet*; 2(7824):230 (1973).
- (15) Ferreira SH. Prostaglandins: peripheral and central analgesia. From Bonica JJ, Lindblom U, Iggo A, et al (eds). *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 5. New York. Raven Press (1983).
- (16) Chen C, Cavanaugh JM, Ozaktay AC et al. Effects of phospholipase A2 on lumbar nerve root structure and function. *Spine*; 22:1057-1064 (1997).
- (17) Hayashi N, Weinstein JN, Meller ST et al. The effect of epidural injection of betamethasone or bupivacaine in a rat model of lumbar radiculopathy. *Spine*; 23:877-885 (1998).
- (18) Fowler RJ, Blackwell GJ. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature*; 278:456-459 (1979).
- (19) Granstrom E. Biochemistry of the prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes. From Bonica JJ, Lindblom U, Iggo A, et al (eds). *Advances in Pain Research and Therapy* Vol 5. New York. Raven Press (1983).
- (20) Devor M, Govrin-Lippmann R, Raber P. Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain*; 22(2):127-37 (1985).
- (21) Johansson A, Hao J, Sjolund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C fibers. *Acta Anaesthesiol Scand*; 34(5):335-8 (1990).
- (22) Goebert HW, Jallo ST, Gardner WS. Sciatica: treatment with epidural injections of procaine and hydrocortisone. *Cleve Clin Q*; 27:191-197 (1960).
- (23) White, AH, Derby R, Wynne G. Epidural injections for the diagnosis and treatment of low back pain. *Spine*; 5:78-86 (1980).
- (24) Buchner M, Zeifang F, Brocai DRC, Schiltenswolf M. Epidural corticosteroid injection in the conservative management of sciatica. *Clin Orthop*; 375:149-156 (2000).
- (25) McQuay HJ, Moore RA. *An Evidence-Based Resource for Pain Relief*. Oxford, UK: Oxford University Press (1998).
- (26) Dilke TFW, Furry HC, Grahame R. Extradural corticosteroid injection in management of lumbar nerve root compression. *Bri Med J*; 2:635-637 (1973).
- (27) Harley C. Extradural corticosteroid infiltration. A follow up study of 50 cases. *Ann Phys Med*; 9:22-28 (1967).
- (28) Warr AC, Wilkinson JA, Burn JMB et al. Chronic lumbosciatic syndrome treated by epidural injection and manipulation. *Practitioner*; 209:53-59 (1972).
- (29) Heyse-Moore G. A rational approach to the use of epidural medication in the treatment of sciatic pain. *Acta Orthop Scand*; 49:366-370 (1978).
- (30) Brown FW. Management of discogenic pain using epidural and intrathecal steroids. *Clin Orthop*; 129:72-78 (1977).
- (31) Green PWB, Burke AJ, Weiss CA, et al. The role of epidural cortisone injection in treatment of discogenic low back pain. *Clin Orthop*; 153:121-125 (1980).
- (32) Swerdlow M, Sayle-Creer W. A study of extradural medication in the relief of lumbosciatic syndrome. *Anaesthesia*; 25:341-345 (1970).
- (33) Benzon HT. Epidural steroid injections for low back pain and lumbosacral radiculopathy. *Pain*; 24:277-295 (1986).
- (34) Benzon H: Epidural steroids. From Raj, PP (ed) *The Practical Management of Pain*. Mosby Year Book, St. Louis (1992).
- (35) Parisien V. Conservative treatment of low back pain with epidural steroids. *Journal of Maine Medical Association*; 71:83-92 (1980).
- (36) Winnie AP, Hartman JT, Meyers HL, et al. Pain clinic II: intradural and extradural corticosteroids for sciatica. *Anesth Analg*; 51:990-1003 (1972).
- (37) Pettit AC, Kropski JA, Castilho JL et al. The Index Case for the Fungal Meningitis Outbreak in the United States. *N Engl J Med*. DOI:10.1056/NEJMoa1212292 (2012).