

Efectos sistémicos de las inyecciones epidurales de esteroides para la estenosis del canal

Systemic effects of epidural steroid injections for spinal stenosis

Publicado originalmente en la Revista PAIN 2018; 159: 876-83

Traducción: Ariel Francis

Janna L. Friedly^{1,2}, Bryan A. Comstock¹³, Patrick J. Heagerty¹³, Zoya Bauera¹⁴, Micol S. Rothman⁵, Pradeep Suri¹², Ryan Hanen⁶, Andrew L. Avins⁷, Srdjan S. Nedeljkovic^{7,8}, David R. Nerenz⁴, Venu Akuthota⁴, Jeffrey G. Jarvik⁴.

¹Centro de Investigación de costos, efectividad y evolución, comparativos de la Universidad de Washington, Seattle, WA, USA. ²Departamentos de Medicina de Rehabilitación. ³Bioestadística y ⁴Radiología de la Universidad de Washington, Seattle, WA, USA. ⁵Departamento de Medicina, Universidad de Colorado, Aurora, CO, USA. ⁶Departamento de Farmacia, de la Universidad de Washington, Seattle, WA, USA. ⁷Centro permanente de investigación en Salud Kaiser, Portland Oregon, USA. ⁸División permanente de investigación en Salud Kaiser, California del Norte, Oakland, CA, USA. ⁹Departamento de Anestesiología perioperatoria y Medicina del Dolor, Brigham y hospital de mujeres de Boston, MA, USA. ¹⁰Unidad de manejo del dolor y de columna, Harvard Vanguard Medical Ass. Boston, MA, USA. ¹¹Instituto de Neurociencias, Hospital Henri Ford, Detroit MI, USA. ¹²Departamento de Terapias Física y de Rehabilitación. Universidad de Colorado, Aurora, CO, USA.

RESUMEN

Este estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de inyecciones epidurales lumbares de esteroides identifica el grado y factores de riesgo de supresión del cortisol luego de inyecciones epidurales de esteroides en el adulto mayor con estenosis del canal. 400 pacientes de 50 años y mayores, con dolor lumbar o de pierna y estenosis del canal lumbar central, completaron las mediciones basales demográficas y psicosociales. El nivel de cortisol matutino fue medido en condiciones basales y a las 3 semanas después de la inyección inicial. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir inyecciones epidurales conteniendo anestésico local con esteroide (n=200) o anestésico local solamente (n=200). La selección del esteroide fue de acuerdo a la discreción del médico tratante (metilprednisolona, betametasona, triamcinolona o dexametasona). 32 pacientes (20.3%) tratados con esteroides experimentaron reducción del nivel de cortisol a las 3 semanas de >50% comparado con 10 pacientes (6.7%) tratados con lidocaína solamente (efecto ajustado del tratamiento: 3.5 (95% intervalo de confianza: 1.6-7.9, P=0.002). El efecto de los cambios en el nivel de cortisol en la tercera semana no tuvo diferencias según las características demográficas o clínicas. Los pacientes tratados con metilprednisolona o triamcinolona tuvieron una reducción del nivel de cortisol en un 41% (P=0.005) y 41.6% (P<0.001) a las 3 semanas, respectivamente; mientras que los pacientes tratados con betametasona o dexametasona no tuvieron diferencias significativas y fueron comparables con los pacientes en el grupo de lidocaína. Las altas tasas de supresión de cortisol a las 3 semanas en los pacientes que recibieron inyecciones epidurales de esteroides, particularmente con formulaciones insolubles de acción prolongada, son consistentes con absorción sistémica sostenida de esteroides.

Palabras clave: Estenosis del canal lumbar, esteroide, inyección epidural de esteroide, lumbalgia, supresión de cortisol, efectos sistémicos.

ABSTRACT

This analysis of the lumbar epidural steroid injections for spinal stenosis multicenter randomized controlled trial data identifies the degree of and risk factors for cortisol suppression after epidural steroid injections in older adults with spinal stenosis. Four hundred patients aged 50 years and older with back or leg pain and central lumbar spinal stenosis completed baseline demographic and psychosocial measures. Morning serum cortisol levels were measured at baseline and 3 weeks after initial injection. Patients were randomized to receive epidural injections of either local anesthetic with corticosteroid (n 5 200) or local anesthetic only (n 5 200). The specific corticosteroid was chosen at the treating physician's discretion (methylprednisolone, betamethasone, triamcinolone, dexamethasone). Thirty-two patients (20.3%) treated with corticosteroid experienced cortisol reduction at 3 weeks of .50% compared with 10 patients (6.7%) treated with lidocaine only (adjusted treatment effect 3.5, 95% confidence interval: 1.6-7.9, P=0.002). The effect on 3-week cortisol changes did not differ by demographic or patient-level characteristics. Those treated with methylprednisolone or triamcinolone had an average 3-week cortisol reduction of 41.0% (P=0.005) and 41.6% (P=0.001) from baseline, respectively, whereas patients treated with betamethasone or dexamethasone were not significantly different than comparable patients in the lidocaine arm. The higher rates of cortisol suppression at 3 weeks in those receiving epidural corticosteroid injections, particularly with longer-acting insoluble corticosteroid formulations, are consistent with sustained systemic absorption of corticosteroid.

Keywords: Lumbar spinal stenosis, Corticosteroid, Epidural steroid injection, Back pain, Cortisol suppression, Systemic effects

1. INTRODUCCIÓN

El uso de las inyecciones epidurales de esteroides (ESI) ha aumentado como tratamiento para una variedad de dolores de espalda y se consideran procedimientos seguros. Sin embargo, reportes de casos y pequeñas series de casos publicados, sugieren que incluso con una sola inyección epidural de esteroides se puede causar inhibición suprarrenal.

En una de las series de casos más largas publicadas, Kay et al. midieron los niveles de cortisol promedio y de la hormona adenocorticotrópica (ACTH) en 14 pacientes que recibieron 3 ESI guiadas sin fluoroscopia con 80mg de triamcinolona con intervalos semanales, con o sin midazolam para sedación. Encontraron que el nivel de cortisol promedio y de ACTH disminuyó 1 mes después de la última ESI. Este estudio sugiere que hay una absorción sistémica del esteroide y como resultado hay una inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario (HPA) después de ESI. Sin embargo, no se utilizó guía fluoroscópica para estas inyecciones y por lo tanto no está claro si los síntomas sistémicos fueron resultado de la inyección intravascular o fue debido a efectos de las benzodiazepinas en el HPA. Adicionalmente, ESI no son realizadas típicamente de forma semanal y por lo tanto, esto puede no reflejar el riesgo actual de la inhibición de cortisol con ESI.

En un estudio más reciente, Dubois et al. midieron los niveles de cortisol en 2 pacientes no diabéticos por 4 semanas luego de una única inyección de 160 mg de metilprednisolona. En estos pacientes hubo una inhibición suprarrenal completa por 6 días e inhibición incompleta por 4 semanas con niveles séricos detectables de metilprednisolona durante este período. Una gran limitante de este estudio es que la dosis de esteroides utilizada es mucho mayor que la dosis utilizada en la práctica clínica actual y por lo tanto, se sobreestima el riesgo de inhibición de cortisol por ESI.

A pesar de las limitaciones de la literatura existente, la evidencia disponible sugiere que hay una absorción sistémica de esteroides luego de ESI. También existe una extensa evidencia sobre la inhibición de cortisol luego de la administración sistémica de esteroides (ej. esteroides orales) y está asociada con una variedad de factores de riesgo como diabetes, depresión, fumar, edad, raza e índice de masa corporal. Sin embargo, no hay estudios prospectivos de esteroides administrados de forma epidural que incluyan un grupo control para poder determinar el efecto específico de los esteroides en la inhibición del HPA o factores predictivos asociados con la inhibición de cortisol. Utilizando datos de un estudio clínico prospectivo aleatorizado de ESI comparado con inyecciones epidurales de lidocaína, buscamos determinar si una única inyección epidural

de esteroides más lidocaína causaba mayor inhibición de cortisol a las 3 semanas que una inyección epidural de lidocaína sola. También buscamos determinar si los pacientes tratados con esteroides tuvieron diferencias en la inhibición de los niveles de cortisol a las 3 semanas basados en el índice de masa corporal, historial de fumador, raza, edad, diabetes, depresión y el tipo de esteroide administrado.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Especificaciones

Los detalles con respecto a las especificaciones del estudio, participantes y procedimientos fueron reportados previamente. De manera breve, el estudio de ESI lumbares para estenosis del canal fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado. Comparó la inyección epidural de esteroides más anestésico local con la administración de anestésico local sólo, para el tratamiento del dolor asociado con la estenosis del canal lumbar. El punto especificado para la recolección de datos fue a las 6 semanas de la inyección; sin embargo también se obtuvieron datos luego de las 3 semanas.

2.2 Muestra del estudio

Información detallada de los criterios de inclusión y exclusión fueron reportados previamente, pero de forma breve; los pacientes debían tener al menos 50 años de edad, dolor durante la última semana localizado en la zona lumbar baja, nalgas y/o extremidades inferiores al estar de pie, caminando, y/o en extensión espinal, ≥ 5 en una escala del 0-10; dolor en la nalga/piernas peor que el dolor lumbar, Cuestionario de discapacidad Roland-Morris (RDQ) ≥ 7 ; y tomografía computada o resonancia magnética con evidencia de estenosis central del canal lumbar de acuerdo a los criterios de Boden. Pacientes que tuvieron una ESI lumbar en los últimos 6 meses o historia de cirugía lumbar fueron excluidos. Un total de 400 pacientes (200 en cada grupo de estudio) fueron aleatorizados por el centro de coordinación de datos utilizando una aleatorización de bloques permutados electrónicamente.

2.3 Intervenciones

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una inyección epidural con corticoide y lidocaína o lidocaína sola. En el grupo de ESI, la solución inyectada fue de lidocaína y un esteroide, la selección específica del esteroide y la dosis estaba a discreción del médico tratante (metilprednisolona, betametasona, triamcinolona o dexametasona). El procedimiento control fue

idéntico al de ESI excepto que la solución inyectada fue lidocaína solamente. Para cada paciente, un asistente clínico no involucrado en la recolección de datos, obtuvo el tratamiento aleatorizado a través de un sitio web protegido con contraseña y llenó 2 jeringuillas opacas (1 con lidocaína y 1 con esteroide y lidocaína). El asistente clínico luego rotuló las jeringuillas así “inyectar” o “descartar” de acuerdo al tratamiento asignado para asegurar el ciego de la intervención. El volumen total a inyectar fue el mismo para la ESI y la inyección control. Una descripción detallada de la técnica utilizada está disponible.

2.4 Muestras séricas

Se solicitó a los participantes del estudio obtener muestras séricas de los niveles de cortisol (antes de las 9:00 AM) al inicio y a las 3 semanas.

2.5 Monitoreo de efectos adversos

Se interrogó a los pacientes en cada visita de seguimiento sobre eventos médicos inesperados desde el último contacto, incluyendo hospitalizaciones y visitas al departamento de urgencias. Los médicos tratantes documentaron efectos adversos durante o inmediatamente después del procedimiento. Datos concernientes a cirugías y hospitalizaciones fueron obtenidos a través de historias médicas electrónicas.

2.6 Análisis estadísticos

Nuestro enfoque estadístico primario está basado en el análisis longitudinal al inicio y a las 3 semanas utilizando ecuaciones de estimación generalizada (GEE) con un error estándar ajustado por sitio, un indicador de la aleatorización del tratamiento asignado, nivel basal de cortisol, y un número de días desde la línea de base al día exacto de la determinación de cortisol al seguimiento porque esto varía basado en la ventana de seguimiento del protocolo. Se utilizaron los datos disponibles de los 400 participantes del estudio del nivel de cortisol a las 3 semanas para la comparación de grupos. Examinamos cambios en los niveles de cortisol a través de cambios en los niveles de cortisol promedio, así como al 50% y 90% de reducción en los niveles de cortisol a las 3 semanas. 50% de reducción en el cortisol se consideró como inhibición moderada de cortisol que pudo llevar a efectos clínicos importantes, mientras que el 90% de reducción fue considerado inhibición completa de cortisol. Para examinar los predictores de inhibición de cortisol a las 3 semanas, se incluyó cada predictor y se probó el modelo de parámetros resultantes con

la prueba de Wald y error estándar en modelos GEE separados.

Aunque el protocolo de estudio recomendara fuertemente una muestra de sangre a las 3 semanas independientemente de que se hubiese programado o no una inyección, los pacientes que no programaron una inyección, eran menos propensos a regresar a las 3 semanas para la extracción de sangre. En todos los sitios de reclutamiento, excepto por el Sistema de Salud Henry Ford, los participantes del estudio y sus médicos tratantes determinaron si era necesaria o no una segunda inyección programada a las 3 semanas, dependiendo de una variedad de factores que incluyen: resultados luego de la inyección inicial, efectos adversos, preferencia del paciente o del médico, patrones de inyección basados en la práctica. En el Henry Ford, no se ofrecieron inyecciones a las 3 semanas a los participantes como parte del estudio o tratamiento. Como la respuesta al tratamiento influyó en la decisión de buscar o no una segunda inyección, los datos faltantes de cortisol a las 3 semanas podían causar un sesgo. Para el análisis de los datos de cortisol a las 3 semanas, utilizamos un modelo de regresión logística para crear un estimado de participante-probabilidad específica de no respuesta, utilizando las características y respuestas obtenidas en la línea de base, el cortisol basal y el cambio en el RDQ. La inversa de esta no respuesta se incluyó en los modelos GEE para obtener los datos de cortisol faltante a las 3 semanas.

Todos los efectos adversos observados desde el día 0 al día 21 fueron tabulados y resumidos por participantes que tuvieran más de 50% de inhibición de cortisol a las 3 semanas y comparado con el grupo de tratamiento usando la prueba exacta de Fisher. Debido al enfoque en los resultados de seguridad, no se ajustó ningún análisis para comparaciones múltiples porque no queríamos controlar el error tipo 1 a expensas de aumentar el error tipo 2, lo que hubiese podido llevar a perder verdaderas señales de seguridad. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el R statistical analysis package (versión 3.3.0).

3. RESULTADOS

3.1 Características de la muestra

La cohorte del estudio y los resultados del seguimiento de 3 semanas fueron descritos previamente. Entre los 400 pacientes aleatorizados (221 [55%] mujeres, rango de edad 50-96 años, edad promedio=68 años), 372 tuvieron un nivel de cortisol basal antes del tratamiento y fueron incluidos en el análisis. De estos 372 pacientes, 83% (n=307) y 78% (n=292) tuvieron una medición de cortisol a las 3 semanas (Fig. 1).

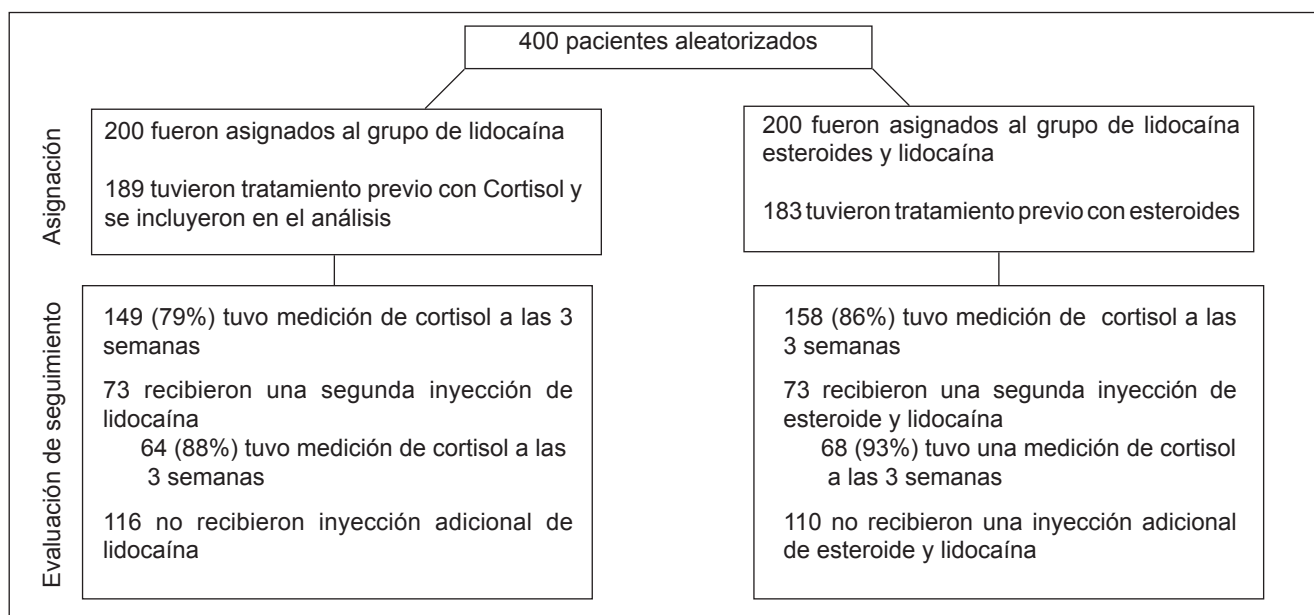


Figura 1. Flujograma del estudio de inyecciones epidurales de esteroides en estenosis

3.2 Cambios en el cortisol relacionados al tratamiento

Antes del tratamiento, los pacientes en los grupos de lidocaína y esteroides más lidocaína tuvieron un nivel de cortisol promedio de 11.5 µg/dL (SD=4.9) y 12.0 µg/dL (SD=7.1), respectivamente (P=0.433). A las

3 semanas de seguimiento, los niveles de cortisol de los pacientes tratados con esteroides y lidocaína fueron de 2.3 µg/dL menores que en pacientes tratados con lidocaína solamente (95% intervalo de confianza: -3.3 a -1.2; P=0.003; Tabla 1).

Los pacientes tratados con esteroides y lidocaína

Tabla 1. Datos de cortisol de acuerdo al tratamiento administrado

	N	Lidocaína	N	Esteroides + lidocaína	Estimado del efecto ajustado del tratamiento (95% IC)	P
Cortisol µg/dL						
Basal	189	11.5 (4.9)	183	12.0 (7.1)	0.5 (-0.7 a 1.7)*	
3 semanas	149	11.5 (4.7)	158	9.1 (4.9)	-2.3 (-3.3 a -1.2)*	
Porcentaje de cambio del nivel basal a las 3 semanas	149	8.2% (61.7)	158	-14.4% (45.7)	-17.9% (-29.1 a -6.6)	
Disminución ≥50% del basal, n(n/N%) a las 3 semanas	149	10 (6.7%)	158	32 (20.3%)	3.5 (1.6 a 7.9)□	
Disminución ≥90% del basal, n(n/N%) a las 3 semanas	149	0 (0%)	158	5 (3.2%)	--‡	

* Estimamos el efecto ajustado (diferencia en cortisol) porque el tratamiento con esteroides sobre los niveles de cortisol, con ecuaciones generalizadas de estimación (GEE) utilizando la probabilidad inversa de punto específico, permite balancear las medidas de los niveles de cortisol a las 3 semanas de los pacientes que no asistieron a control. El modelo ajustado por factores que se encontraron asociados con los niveles de cortisol incluyeron el sitio de reclutamiento, independientemente de si el paciente recibió una segunda inyección a las 3 semanas, la edad en años, el número de días a los cuales fue medido el nivel de cortisol de la línea basal.

□ Estimamos el efecto ajustado (odds ratio) porque el tratamiento con

esteroides tuvo una supresión de cortisol mayor de 50% del nivel basal con el modelo GEE para calcular los niveles de cortisol perdido a la medición de las 3 semanas. Debido a que el número de pacientes que experimentó este nivel de inhibición de cortisol fue pequeño, el modelo GEE ajustado solo para los niveles de cortisol basal y el número de días en el cual fue tomada la muestra después del nivel basal. ‡ Porque un pequeño número de pacientes experimentó inhibición del cortisol mayor de 90%, se usó el Test de Fisher para comparar las tasas de eventos entre grupos aunque no se calcularon efectos estimados del tratamiento.

IC, intervalo de confianza.

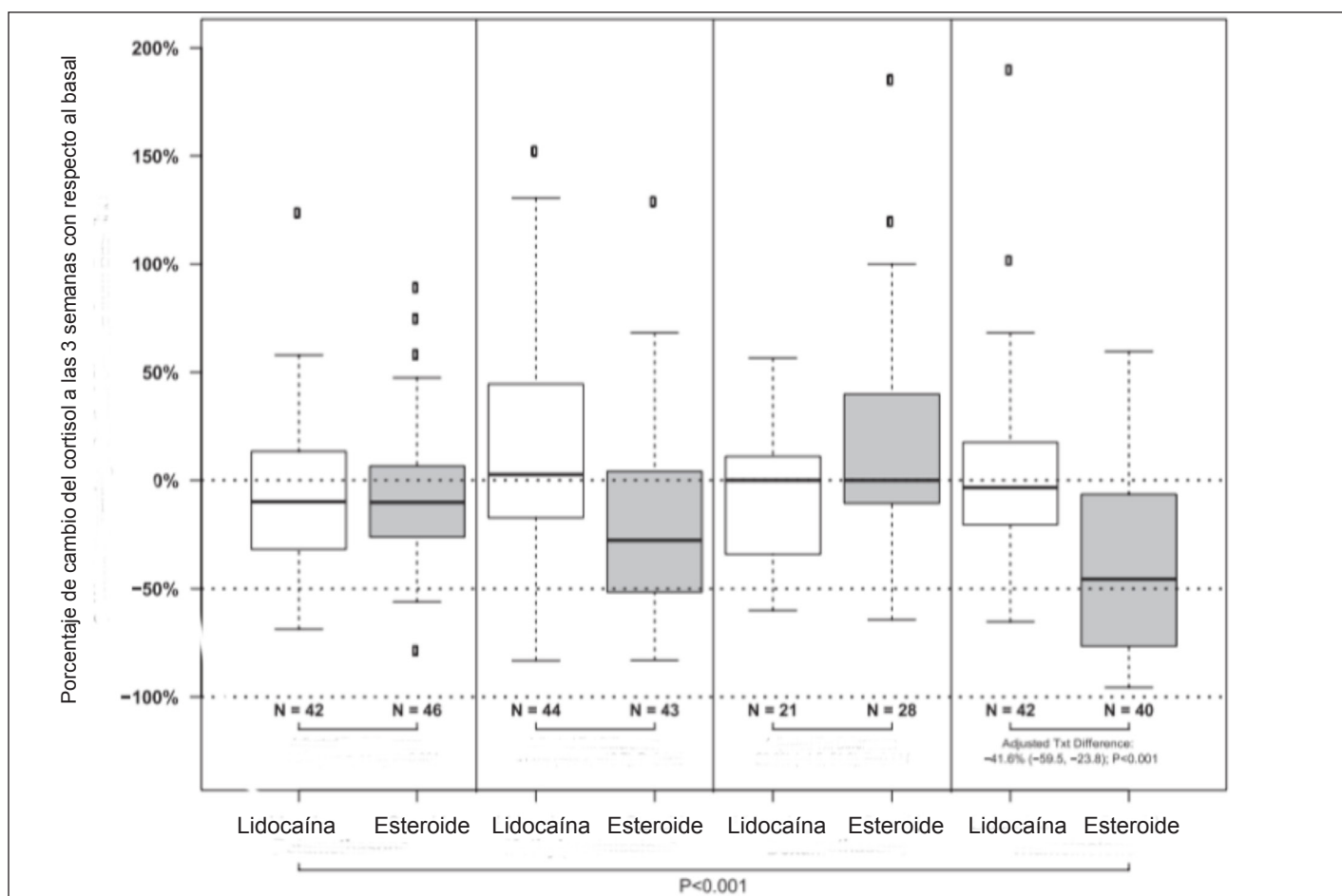


Figura 2. Niveles de cortisol de acuerdo al tipo de esteroide

experimentaron una reducción de 14.4% en el cortisol a las 3 semanas en comparación con la medición basal, mientras que los pacientes tratados con lidocaína tuvieron un aumento del 8.2% en los niveles de cortisol ($P=0.002$; Tabla 1). 32 pacientes (20.3%) tratados con esteroides más lidocaína experimentaron una reducción del cortisol a las 3 semanas del 50% o mayor en comparación con 10 pacientes (6.7%) tratados con lidocaína solamente ($P=0.002$). 5 pacientes (3.2%) en el grupo de esteroides y lidocaína experimentaron una inhibición casi completa del cortisol ($\geq 90\%$) en la evaluación de las 3 semanas, mientras que esto no se observó en el grupo de pacientes tratados con lidocaína únicamente ($P=0.061$).

En la Figura 2, se presenta un diagrama que resume los porcentajes de cambio en los niveles de cortisol a las 3 semanas y el tipo de esteroide utilizado. El tipo de esteroide utilizado influenció la diferencia observada a las 3 semanas en el grupo de tratamiento ($P<0.001$). Los pacientes tratados con metilprednisolona y triamcinolona tuvieron una reducción de 41.0% ($P=0.005$) y 41.6% ($P<0.001$) respectivamente, con respecto al

nivel de cortisol basal, en comparación con aquellos tratados únicamente con lidocaína; mientras que los pacientes tratados con betametasona o dexametasona no tuvieron diferencias significativas y comparables con el grupo de pacientes tratados con lidocaína.

3.3 Predictores de cortisol

El promedio de los niveles basales de cortisol antes del tratamiento junto con las características demográficas y clínicas son reportados en la Tabla 2. Los niveles basales de cortisol no tuvieron variaciones con respecto a las características clínicas de depresión, ansiedad o en la escala numérica del dolor en miembros inferiores; ni tampoco hubo diferencia significativa con respecto a las características demográficas (edad, raza, historia de fumador, diabetes o severidad de la estenosis del canal). Se encontró una asociación inversa entre el índice de masa corporal y el nivel de cortisol basal, con una reducción en el cortisol de $0.12 \mu\text{g/dL}$ por el aumento de una unidad en el índice de masa corporal ($P=0.020$).

Tabla 2. Cortisol basal promedio según características clínicas y demográficas

Variable basal	N	Promedio puro	Diferencia ajustada promedio	P*
Edad				
50-59	90	11,0 (4,9)	Ref	0,250
60-69	119	11,3 (5,3)	0,3 (-1,3 a 2,0)	
70-79	106	12,3 (6,4)	1,3 (-0,4 a 3,0)	
≥ 80	57	12,7 (6,4)	1,7 (-0,3 a 3,7)	
Raza				
Caucásico	251	11,6 (6,4)	Ref	0,876
No caucásico	121	12,0 (5,3)	0,1 (-1,4 a 1,6)	
Historial de fumador				
Nunca fumador	158	11,4 (4,7)	Ref	0,625
Fumador en el pasado	159	11,9 (7,3)	0,6 (0,7 a 2,0)	
Fumador actual	53	12,0 (5,5)	0,6 (-1,3 a 2,5)	
Diabetes				
Sí	292	11,7 (6,3)	Ref	0,799
No	80	11,9 (5,1)	0,2 (-1,3 a 1,7)	
Índice de masa corporal				
> 25	68	13,2 (6,5)	Ref	0,064
25-30	139	11,6 (5,2)	-1,5 (-3,3 a 0,2)	
≥ 30	158	11,3 (6,6)	-2,1 (3,8 a -0,3)	
Continuo			-0,12 (0,22 a -0,02)	
Severidad de la estenosis				
Leve	83	12,0 (5,1)	Ref	0,557
Moderada	180	11,5 (6,6)	-0,2 (-1,8 a 1,5)	
Severa	109	11,8 (5,9)	0,7 (1,2 a 2,5)	
Depresión (PHQ-8)				
Ninguna (<5)	164	11,9 (5,9)	Ref	0,896
Leve (5-9)	118	11,4 (6,5)	-0,4 (-1,8 a 1,0)	
Moderada (10-14)	46	11,4 (6,5)	-0,5 (-2,5 a 1,5)	
Moderada – Severa (15+)	39	11,6 (5,0)	0,2 (-2,0 a 2,4)	
Ansiedad (GAD-7)				
Ninguna (<5)	222	11,6 (5,8)	Ref	0,933
Leve (5-9)	51	11,6 (6,4)	0,1 (-1,5 a 1,6)	
Moderada (10-14)	32	12,4 (6,0)	0,8 (-1,5 a 3,0)	
Mod-Severa (15+)	23	11,7 (6,3)	0,1 (-2,5 a 2,7)	
Dolor de pierna NRS				
2-4	30	10,2 (4,2)	Ref	0,325
5-6	92	11,2 (6,1)	1,1 (-1,4 a 3,7)	
7-8	158	12,1 (6,7)	2,0 (-0,4 a 4,4)	
9-10	92	12,1 (5,4)	1,9 (0,7 a 4,5)	

* La diferencia promedio ajustada fue calculada utilizando el modelo de regresión lineal ajustado al sitio de reclutamiento. Los valores de P fueron generados con ANOVA F test. ANOVA, análisis de varianza; CI, Intervalo de confianza; NRS, Escala de clasificación numérica

Para identificar si estas características de pacientes permanecían a las 3 semanas luego del tratamiento con esteroides, en modelos estadísticos separados, evaluamos cada predictor con la prueba de Wald para interacción con el tratamiento (Tabla 3). Los pacientes con diabetes tenían una mayor inhibición de cortisol (efecto ajustado del tratamiento: 36.2%) cuando eran

tratados con esteroides versus lidocaína solamente en comparación con los no diabéticos (efecto ajustado del tratamiento: 13.3%), aunque el nivel de significancia estadística (P=0.085) no alcanzó el valor nominal de 0.05. El efecto del tratamiento con esteroides a las 3 semanas, no tuvo otras diferencias de acuerdo a las características demográficas o clínicas.

Tabla 3. Porcentaje promedio de cambio en cortisol a las 3 semanas desde el nivel basal, de acuerdo a las variables categóricas al nivel basal y grupos de tratamiento

Variable basal	Lidocaína		Esteroides		Efecto estimado de tratamiento ajustado	Moderación de tratamiento P*
	N	Media(DE)	N	Medio (DE)		
Edad						0,227
50-59	34	1,2% (57,2)	40	-21,9%(39,7)	-30,0% (-50,8 a 9,2)	
60-69	50	11,9% (59,4)	50	-17,3 (35,8)	-29,5% (46,7 a -12,3)	
70-79	44	6,8% (75,1)	48	-5,7% (54,0)	-0,5% (-26,1 a 25,2)	
≥ 80	21	13,4% (42,9)	20	-12,8% (56,3)	-11,1% (36,2 a 14,0)	
Raza						0,886
Caucásico	96	12,0% (67,9)	103	-8,8% (43,5)	-19,4% (33,0 a -5,8)	
No caucásico	53	1,1% (48,2)	55	-24,8% (48,3)	-17,5% (38,6 a 3,6)	
Historial de fumador						0,346
Nunca fumador	65	11,2% (71,3)	61	-7,5% (52,5)	-18,6% (-40,0 a 2,9)	
Fumador en el pasado	61	8,2% (51,8)	75	-13,1% (41,6)	-14,9% (-27,6 a -0,4)	
Fumador actual	23	-0,4% (58,3)	21	-37,1% (31,1)	-35,4% (-60,6 a -10,2)	
Diabetes						0,085
Sí	120	8,6% (61,9)	117	-12,5% (47,5)	-13,3% 927,0 a 0,40	
No	29	6,3% (61,9)	40	-19,3% (40,3)	-36,2% (57,8 a -14,6)	
Índice de masa corporal						0,344
> 25	40	-8,9 (32,2)	20	-13,3% (58,9)	3,9% (-34,4 a 42,2)	
25-30	49	17,8% (82,2)	59	-10,0% (45,7)	-23,1% (-44,6 a 1,9)	
≥ 30	58	11,1% (56,3)	76	-20,0 (39,4)	-27,0% (-42,2 a -11,9)	
Severidad de la estenosis						0,283
Leve	38	-16,2 (29,1)	38	-22,6% (47,1)	-13,0% (-29,8 a 3,8)	
Moderada	65	5,0% (50,9)	71	-10,2% (50,7)	-13,1% (-30,4 a 4,2)	
Severa	40	32,8% (83,6)	49	14,0% (36,1)	-32,7% (-54,0 a -11,5)	
Depresión (PHQ-8)						0,093
Ninguna (<5)	75	-2,0 (39,5)	66	-15,4% 947,2)	-11,5% (-28,0 a 4,9)	
Leve (5-9)	44	29,4% (93,5)	51	-20,5 (44,1)	-40,6% (-64,5 a -16,8)	
Moderada (10-14)	13	15,1% (46,9)	23	-8,3% (42,7)	-9,9% (-38,7 a 19,0)	
Moderada - Severa (15+)	16	-6,8% (29,0)	17	0,9% (40,0)	2,2% (-24,4 a 28,7)	
Ansiedad (GAD-7)						0,718
Ninguna (<5)	86	4,5% (52,5)	94	-18,8% (45,6)	-21,5% (-36,3 a -6,7)	
Leve (5-9)	33	5,1% (79,7)	37	-6,7% (49,4)	-8,8% (-35,1 a 17,4)	
Moderada (10-14)	10	0,8% (35,9)	15	-19,8% (30,0)	-12,3 (-42,0 a 17,3)	
Severa (15+)	14	14,0% (52,4)	6	5,0% (57,9)	-27% (-42,5 a 37,1)	
Dolor de pierna NRS						0,804
2-4	9	12,7 933,2)	13	-13,2(26,2)	-17,8 (-40,7 a 5,2)	
5-6	36	19,3% (98,0)	36	-13,3% (47,7)	-26,1% (-57,0 a 4,8)	
7-8	66	8,5% (51,1)	63	-12,1% (47,4)	-11,75 9-29,5 a 6,2)	
9-10	38	-4,1 (32,0)	46	-18,6 (47,0)	-22,8 (-42,2 a -5,4)	

*Los valores de P fueron generados con modelos de GEE con probabilidad inversa para sopesar las mediciones de cortisol a las 3 semanas, y se ajustaron por interacción entre el predictor de interés y un indicador del tratamiento, el sitio de reclutamiento y los valores basales de cortisol. CI, Intervalo de confianza; GEE, Ecuación de estimación generalizada; NRS, Escala de clasificación numérica.

3.4 Efectos adversos

Ninguno de los 10 pacientes tratados con lidocaína y que tuvieron una inhibición de cortisol mayor de 50% experimentaron efectos adversos, mientras que 7/32 (21.9%) pacientes tratados con esteroides y lidocaína,

con inhibición mayor de 50% de cortisol reportaron efectos adversos (P=0.169), pero sólo 1(neumonía) fue relacionado a la inmunosupresión potencialmente causada por la inhibición del cortisol (Tabla 4).

Tabla 4. Efectos adversos entre los pacientes que experimentaron inhibición de cortisol

Evento	Días última inyección	Edad sexo	Inyección	Abordaje	Dosis mg	T ₀	3w
Luego de la inyección basal							
Empeoramiento del dolor de pierna. Se dio receta de tramadol	1-3	54/F	Kenalog	Interlaminar	80	10,7	2,4
Eritema facial durante fin de semana unos días después de la inyección	2-4	71/F	Kenalog	Transforaminal	120	8,5	4,0
Cefalea y náusea luego de la inyección. El paciente sintió náuseas dentro de las 10 hs del procedimiento. Sintió que la cefalea estaba relacionada a las náuseas. Los síntomas resolvieron pronto.	0-1	61/F	Depomedrol	Interlaminar	120	9,9	3,6
Neumonía	7-20	89/F	Depomedrol	Interlaminar	120	58,7	10,0
1. Disnea y exacerbación del asma	1:16-24	62/F	Kenalog	Interlaminar	80	12,2	6,6
2. Edema de piernas. Historia reciente de hospitalización, asma, fibrilación auricular, diabetes	2: 35						
Luego de 3 semanas de la inyección							
El paciente reporta confusión del dolor de ciática Refiere que su nervio se siente como si estuviese ardiendo en ambas piernas desde la rodilla a las nalgas. Refiere que es un problema continuo que experimenta a diario desde el último contacto con el estudio	6-26	86/M	Celestone	Interlaminar	9	13,0	7,8
Agravamiento de los calambres nocturnos	3	59/M	Kenalog	Transforaminal	40	26,8	27,1

4. DISCUSIÓN

En este largo, multicéntrico, doble ciego y controlado estudio de inyecciones epidurales guiadas con fluoroscopia para estenosis del canal lumbar; observamos la inhibición del cortisol en un porcentaje significativamente alto de pacientes que recibieron esteroides más lidocaína a las 3 semanas postinyección comparado con pacientes que sólo recibieron lidocaína. No se encontró ninguna característica basal (depresión, edad, raza, sexo, índice de masa corporal, historial de fumador o diabetes) que predijera la inhibición de cortisol a las 3 semanas. Sin embargo, no medimos las características de la grasa del espacio epidural o la manga dural de las raíces nerviosas; que pueden ser importantes en la conjugación de lípidos de los esteroides inyectados en el espacio epidural y puede jugar un papel importante en la absorción sistémica de esteroides y la efectividad de los esteroides epidurales inyectados. Otros factores que pueden ser reportados como asociados al riesgo de inhibición del cortisol incluyen enfermedad tiroidea, obesidad, función renal y hepática, así como medicamentos concomitantes.

En nuestro estudio, el tipo de esteroide utilizado en la inyección tuvo relación con la inhibición de cortisol a

las 3 semanas después de la inyección; con la metilprednisolona y la triamcinolona causando sustancialmente una mayor inhibición del cortisol a las 3 semanas que la betametasona o dexametasona sin importar la dosis. Esto no fue inesperado porque la metilprednisolona y la triamcinolona son menos hidrosolubles que la betametasona y dexametasona y pueden tener una duración del efecto más prolongada. Las formas más hidrosolubles de esteroides son menos propensas a ser almacenadas en la grasa epidural y su absorción sistémica más rápida puede causar efectos inmediatos en la inhibición del cortisol que ya no son evidentes a las 3 semanas.

Previamente reportamos que las tasas mayores de efectos adversos están asociados con inyecciones de esteroides comparados con la lidocaína solamente. Aunque nuestro estudio no estaba validado para evaluar completamente la relación entre la inhibición del cortisol y el reporte de efectos adversos, no identificamos una relación entre los efectos adversos autoreportados con la inhibición del cortisol. La presentación de la inhibición del cortisol es generalmente asintomática o presenta síntomas leves, vagos como náusea, dolores musculares, dolor abdominal y depresión; que generalmente son experimentados por personas con dolor crónico.

La insuficiencia adrenal, por lo tanto, puede pasar sin diagnosticarse hasta que ocurra una crisis adrenal, generalmente en una situación de estrés (ej. cirugía o enfermedad severa). Se necesita mayor investigación para entender completamente el impacto clínico de la inhibición de cortisol y para determinar cuál es la mejor forma de monitorear la inhibición del cortisol después de inyecciones epidurales, particularmente en pacientes de alto riesgo como aquellos con comorbilidades con esteroides orales crónicos y/o aquellos que han recibido inyecciones de esteroides recientes.

Entre las limitaciones del estudio están la recolección de los niveles séricos de cortisol sólo en la mañana. No se realizó prueba de estimulación con ACTH para confirmar inhibición del HPA en todos los pacientes, aunque si se realizó un análisis sensitivo de los pacientes a quienes se les tomaban los niveles de ACTH que sugerían una buena correlación entre estos 2 valores. Esta correlación entre el cortisol y la inhibición de la ACTH hace que sea más probable que estos hallazgos representen inhibición del HPA por la administración de esteroides en lugar de otras causas de inhibición de cortisol como la insuficiencia adrenal primaria. Nuestro protocolo especificaba que la recolección de las muestras de sangre fuese antes de las 9:00am, aunque hubo alguna variación en el tiempo de obtención de la muestra. Aunque hubo una variación mayor en los niveles basales de cortisol entre pacientes del estudio, esto es consistente con las variaciones individuales de niveles de cortisol, la comparación entre grupos de pacientes que recibieron inyección de esteroides con los que recibieron inyecciones sin esteroides permite la evaluación directa de los efectos de la administración de esteroides. La interpretación de nuestros resultados se complica por un hallazgo inesperado de >50% de inhibición del HPA en un número pequeño de pacientes (n=10, 6.7%) que recibieron inyecciones de lidocaína únicamente, sin esteroides. Sin embargo, los niveles promedio de cortisol en el grupo de lidocaína sola, aumentaron sugiriendo que globalmente no hubo efecto de la lidocaína en los niveles de cortisol. La inhibición de cortisol observada en estos 10 individuos que recibieron lidocaína sola puede estar relacionada a la variabilidad que puede ser vista en las medidas individuales de cortisol a través del día, o porque hubo cambios en el dolor, estrés, medicación u otras condiciones médicas.

5. CONCLUSIÓN

Estos hallazgos confirman que luego de una inyección epidural de esteroides, hay evidencia de absorción sistémica sostenida del esteroide con inhibición de cortisol asociada en un grupo de pacientes. En este estudio no pudimos determinar ninguna característica

basal que predijera la inhibición del cortisol, pero la inhibición se dio mayormente con metilprednisolona y triamcinolona. Los riesgos potenciales de inhibición adrenal deben ser considerados cuando se informa a los pacientes sobre el uso de ESI para estenosis del canal lumbar.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar

Este estudio fue financiado por la Agencia para la Investigación del Cuidado de la Salud y Calidad (AHQR), número de premio 1R01HS019222-01 e Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente (PCORI), número de contrato CE-12-11-4469. Estas instituciones de financiamiento no tuvieron ningún papel en el diseño ni conducción del estudio; recolección de datos, manejo, análisis e interpretación de datos; preparación revisión y aprobación del manuscrito; o la decisión de someter al artículo para publicación. Ningún beneficio fue o será otorgado por parte de algún representante comercial relacionado directa o indirectamente con el tema de este artículo. El estudio fue aprobado por el Comité Humanizado de la Universidad de Washington.

REFERENCIAS

1. Boden S. The use of radiographic imaging studies in the evaluation of patients who have degenerative disorders of the lumbar spine. *J Bone Joint Surg am* 1996; 78: 114-24.
2. Burn JM, Langdon L. Duration of action of epidural methyl prednisolone. A study in patients with the lumbosacral syndrome. *Am J Phys Med* 1974; 53: 29-34.
3. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152-67.
4. Dubois EF, Wagemans MF, Verdouw BC, Zwiderman AH, Van Boxtel CJ, Dekhuijzen PN, Schweitzer DH. Lack of relationships between cumulative methylprednisolone dose and bone mineral density in healthy men and postmenopausal women with chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 12-7.
5. Friedly J, Bresnahan B, Comstock B, Turner J, Deyo R, Sullivan S, Heagerty P, Bauer Z, Nedeljkovic S, Avins A, Nerenz D, Jarvik J. Study protocol- lumbar epidural steroid injections for spinal stenosis (LESS): a double-blind randomized controlled trial of epidural steroid injections for lumbar spinal stenosis among older adults. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 48.
6. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, Heagerty PJ, Deyo RA, Sullivan SD, Bauer Z, Bresnahan BW, Avins AL, Nedeljkovic SS, Nerenz DR, Standaert C, Kessler L, Akuthota V, Annaswamy T, Chen A, Diehn F, Firth W, Gerges FJ, Gilligan C, Goldberg H, Kennedy DJ, Mandel S, Tyburski M, Sanders W, Sibell D, Smuck M, Wasan A, Won L, Jarvik JG. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med* 2014; 371: 11-21.
7. Grierson MJ, Harrast MA. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural steroid injections for lumbar radiculopathy in an HIV-infected patient treated with ritonavir: a case report highlighting drug interactions for spine interventionalists. *PMR* 2012; 4: 234-7.
8. Horani MH, Silverberg AB. Secondary Cushing's syndrome after a single epidural injection of a corticosteroid. *Endocr Pract* 2005; 11: 408-10.

9. Jacobs S, Pullan PT, Potter JM, Shenfield GM. Adrenal suppression following extradural steroids. *Anaesthesia* 1983; 38: 953–6.
10. Johnston PC, Lansang MC, Chatterjee S, Kennedy L. Intra-articular glucocorticoid injections and their effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function. *Endocrine* 2015; 48: 410–6.
11. Kay J, Findling JW, Raff H. Epidural triamcinolone suppresses the pituitary-adrenal axis in human subjects. *Anesth Analg* 1994; 79: 501–5.
12. Lansang MC, Farmer T, Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorption of intra-articular and epidural steroid injections. *Endocr Pract* 2009; 15: 225–8.
13. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 1986. p. 13–22.
14. Maillefert JF, Aho S, Piroth-Chatard C, Tavernier C. Cortisol levels after single local steroid injection. *Am J Med* 1996; 100: 586–7.
15. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103: 975–94.
16. Olivarius Nde F, Siersma V, Dyring-Andersen B, Drivsholm T, Hansen LJ, Henriksen JE. Patients newly diagnosed with clinical type 2 diabetes during oral glucocorticoid treatment and observed for 14 years: all-cause mortality and clinical developments. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; 108: 285–8.
17. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2012. ISBN 3-900051-07-0. Available at: <http://www.r-project.org/>.
18. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2013.
19. Ramanathan R, Pau AK, Busse KH, Zemskova M, Nieman L, Kwan R, Hammer JH, Mican JM, Maldarelli F. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 97–9.
20. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part 1: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983; 8: 141–4.