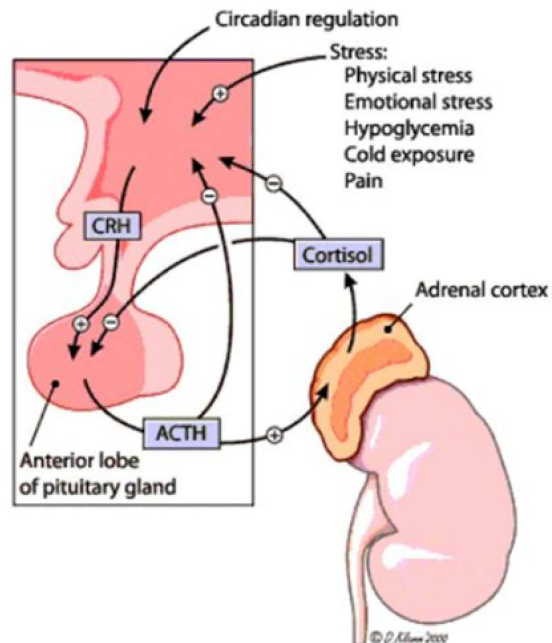


XI CURS D'ACTUALITZACIÓ EN ENDOCRINOLOGIA

Insuficiència suprarenal secundària



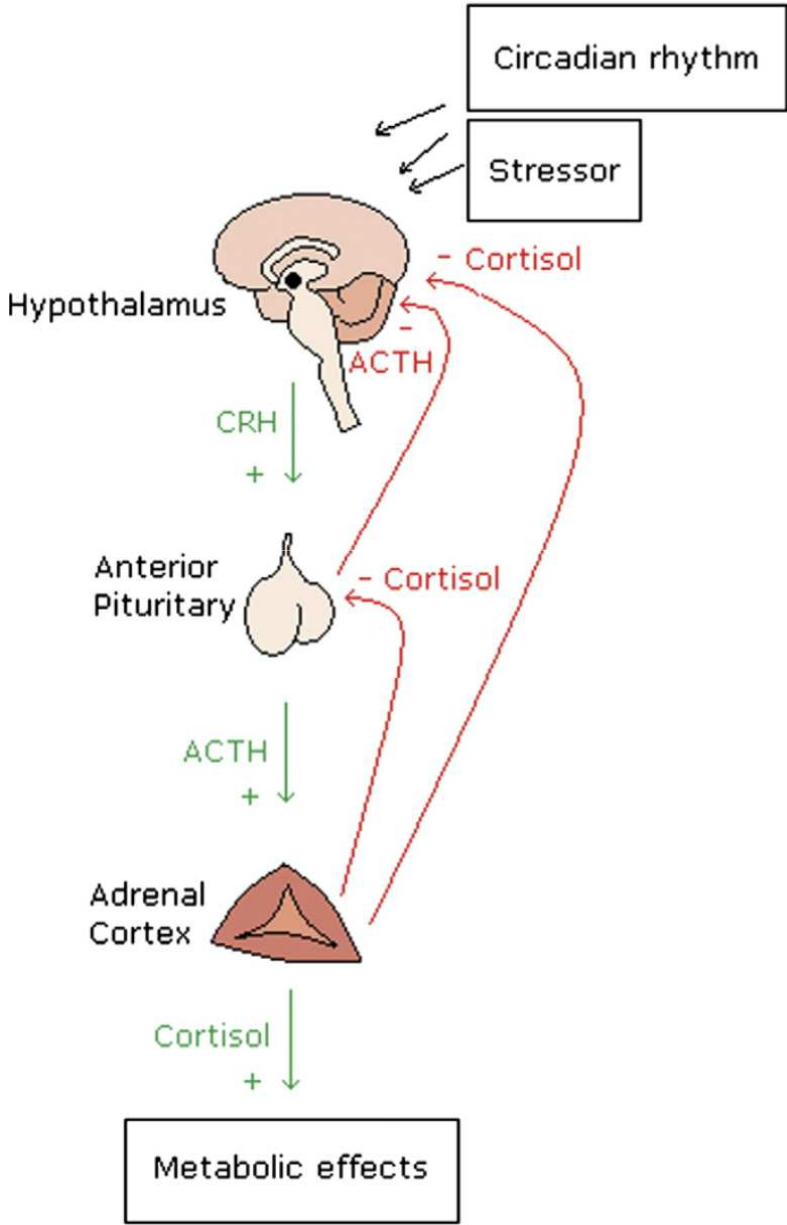
Dra. Mònica Recasens
UDENTG

Contexte

- 1-3 % població pren corticoides.
- Més pautes de tt a llarg plaç
- Efectes secundaris “perifèrics” ben reconeguts
- Insuficiència suprarenal infravalorada:

Efecte secundari greu i poc reconegut

Efectes del tractament amb glucocorticoides



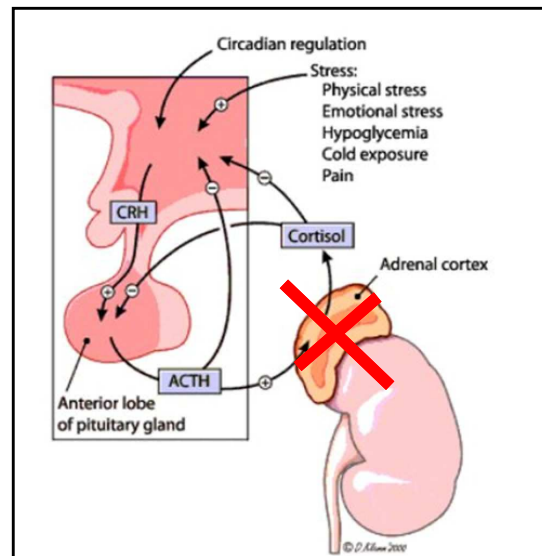
Insuficiència suprarenal primària

Cortisol ↓ ACTH ↑ Ald ↓ ARP ↑

Dèficit de glucocorticoides i mineralocorticoides

Clínica més severa

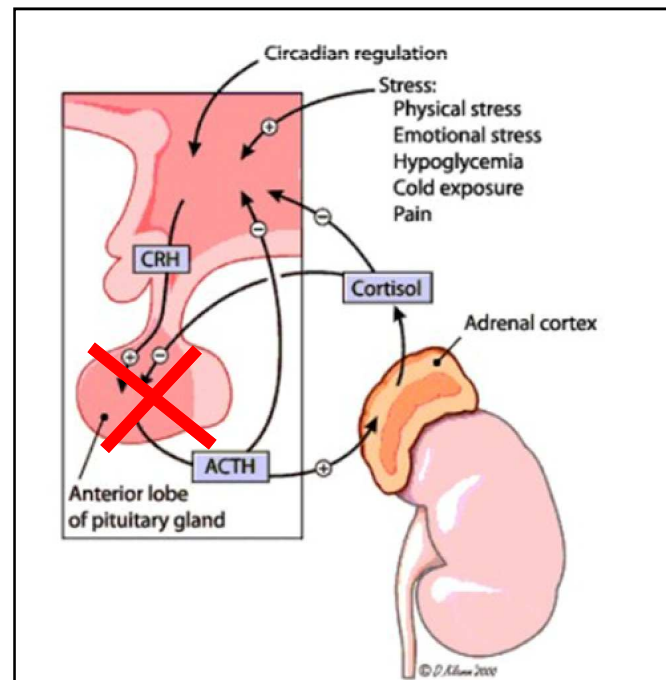
Hiperpigmentació, hiponatrèmia, hiperpotassèmia



Insuficiència suprarenal secundària

Cortisol ↓ ACTH N ↓

Dèficit de glucocorticoides



Clínica

Inespecífica

Debilitat, fatiga, miàlgies, cefalea

Anorèxia, nàusees, dolor abdominal, pèrdua de pes

Hipotensió, hipoglucèmia

Crisi adrenal



Com avaluar

-Cortisol plasmàtic al matí

- Cortisol < 3 mcg/dl: confirma
- Cortisol >15 mcg/dl: “descarta”

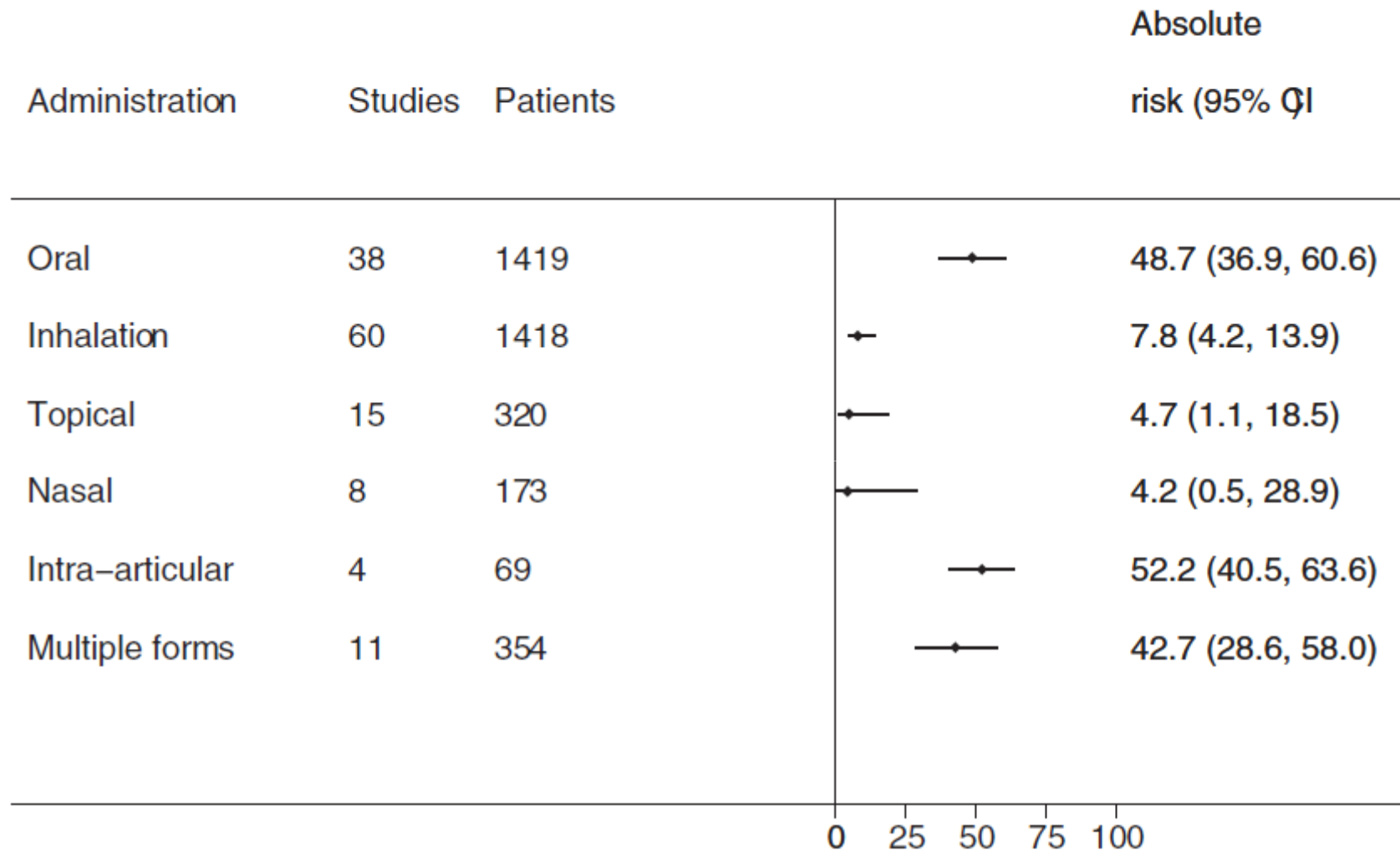
-Prova d'estímul amb ACTH

- Pic cortisol >18 mcg/dl: “descarta”

Quan avaluar ???

- No hi ha guies clíniques per decidir quins pacients són candidats a valorar la reserva de cortisol
- Estudis molt heterogenis que fa difícil treure conclusions definitives
- En general es considera que un tt <2 setmanes de duració no inhibeix l'eix...a mig termini
- La dosi administrada i la duració del tractament són factors a tenir en compte però hi ha altres

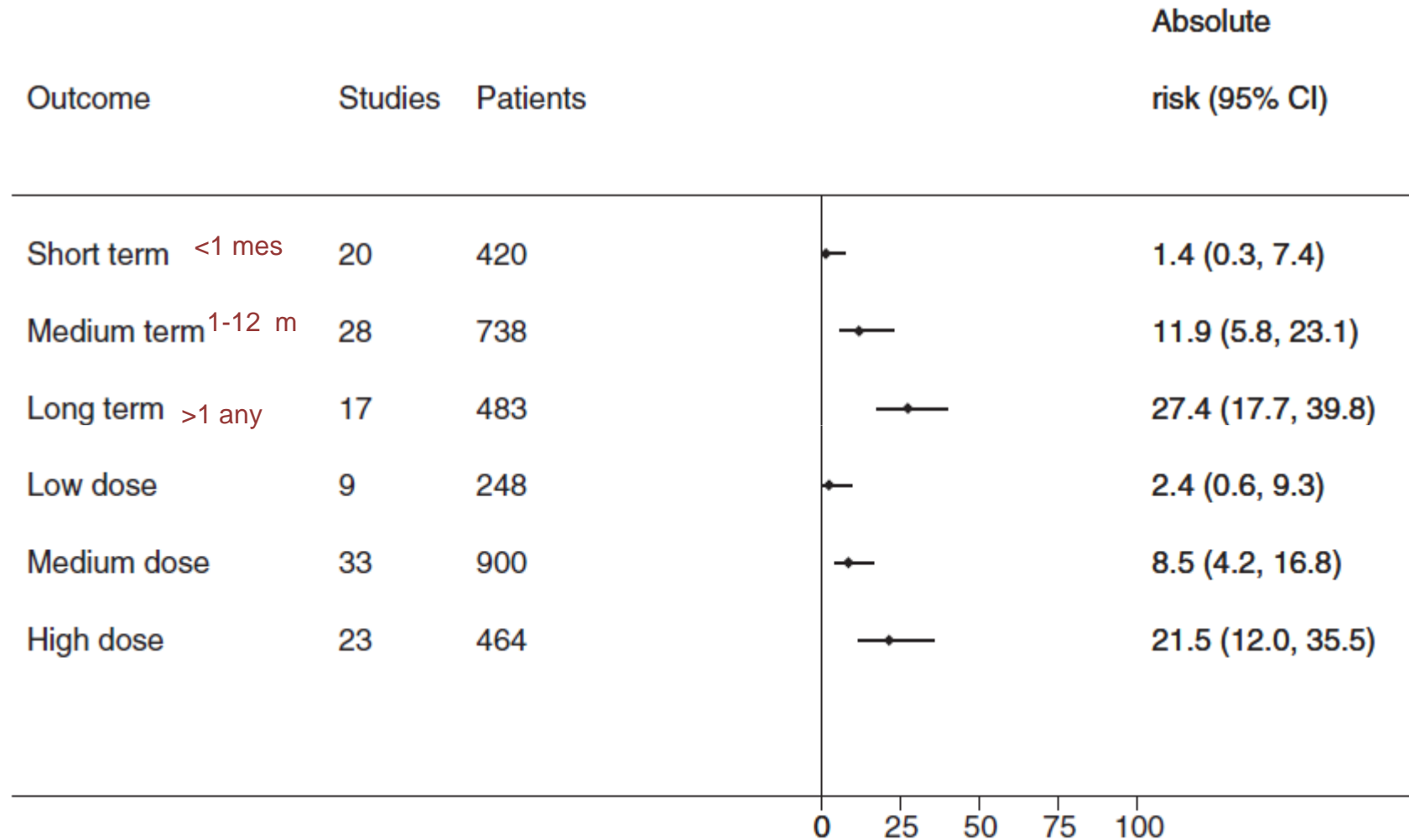
Qualsevol forma d'administració de gcc pot causar ISR



Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis

J Clin Endocrinol Metab, June 2015, 100(6):2171–2180

Qualsevol dosi i/o duració de gcc pot causar ISR

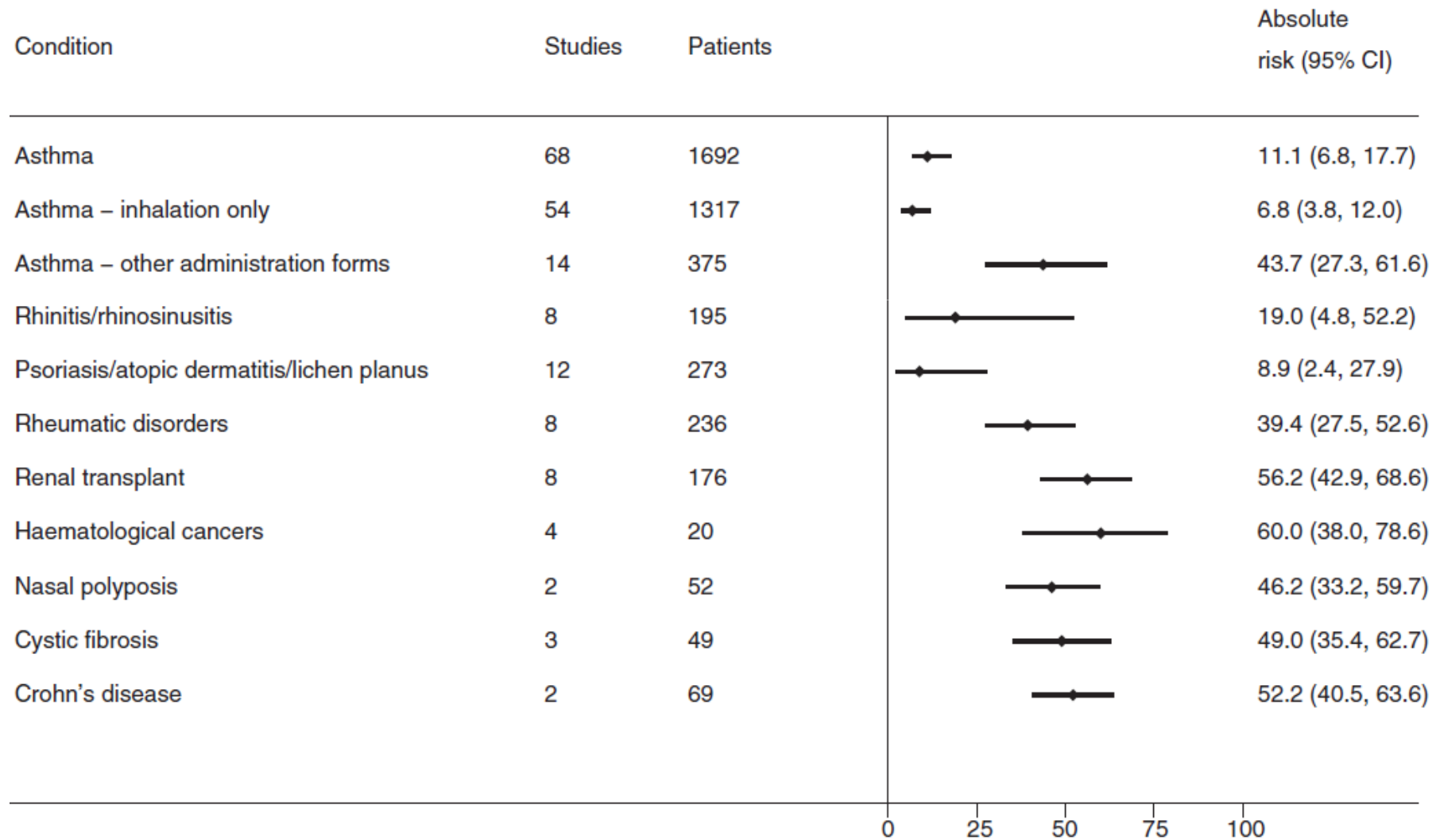


Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis

J Clin Endocrinol Metab, June 2015, 100(6):2171–2180

Diferents malalties de base

Figure 2. Meta-analysis, adrenal insufficiency after corticosteroids use per condition.



Insuficiència suprarenal secundària

- Prevalença real difícil calcular. Heterogeneïtat estudis.

Un dia ds de la retirada prevalença: 50–100%

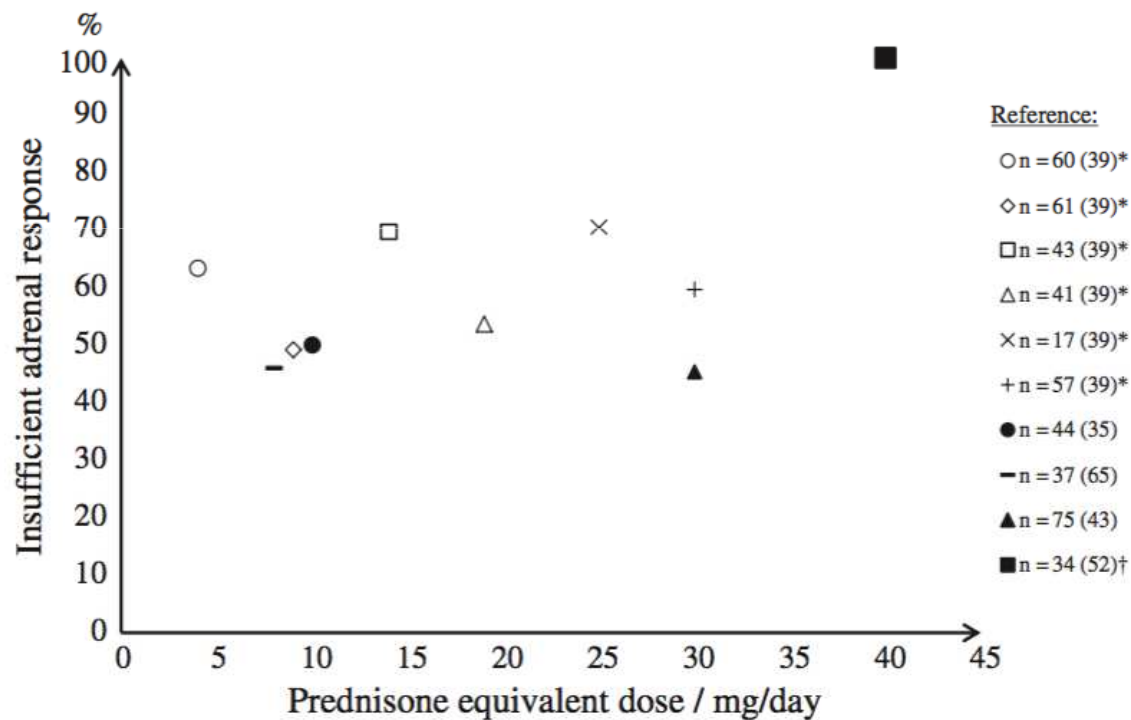
Una setmana ds: 26-49%

Als 3-6 mesos: 2–3%

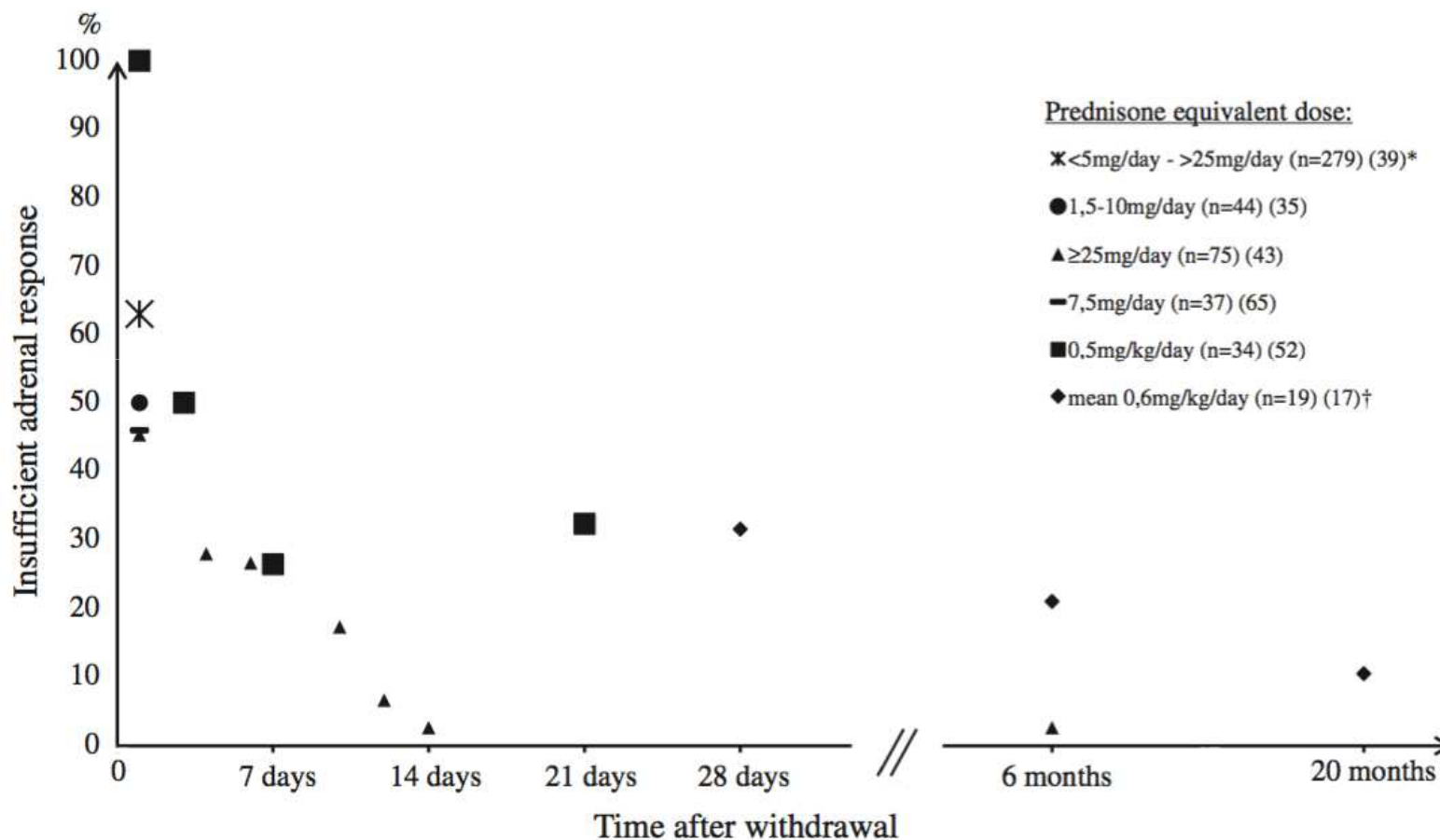
- Ninguna dosi ni duració concreta pot predir de forma precisa el risc. Variació interindividual

Eix inhibit malgrat dosi baixes ? Difícil fer una predicció. Repercussió clínica?

Prova d'estímul amb ACTH **24 hores després de la retirada de gcc**



Recuperació progressiva de la supressió de l'eix HAA però pot persistir a llarg plaç



- ✓ 75 patients: 5- 30 dies amb prednisona >25 mg/dia
- ✓ Test de ACTH 24-72 hores després de la darrera dosi
- ✓ 45% amb test alterat amb duració mitjana del tt <2 setmanes!
- ✓ **No diferències entre dosi de corticoides, duració del tractament, dosi acumulada entre els dos grups**

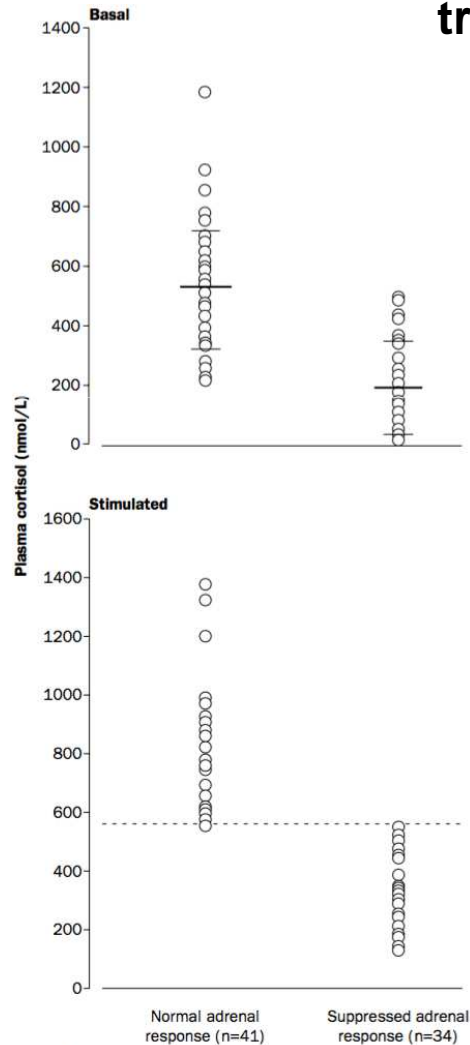
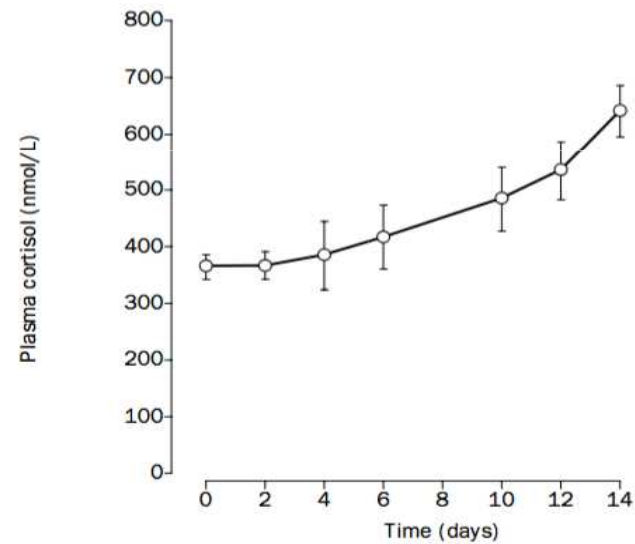


Figure 1: Basal and stimulated plasma cortisol concentrations



	0	2	4	6	10	12	14
Normal adrenal response	0	0	13	14	21	29	32
Suppressed adrenal response	34	34	21	20	13	5	2

VARIABLES A TENIR EN COMPTE

- Dosi
- Duració del tractament
- Horari administració
- Potència del gcc
- Propietats farmacocinètiques:

Biodisponibilitat, vida mitjana

Hidrocortisona $t_{1/2}$: 8-12 hores en base a la supressió de ACTH

Prednisolona $t_{1/2}$ vida mitjana 18-36 hores;

Dexametasona 36-54 hores

Metabolisme

Aclarament

- Factors genètics: Diferent sensibilitat als glucocorticoides

Metabolisme dels gcc

- Fàrmacs inhibidors del metabolisme dels gcc:

CYP3A4: Ritonavir

- Factors genètics
- Malalties cròniques

TABLE 1. Drug interactions for hydrocortisone

Drugs that accelerate metabolism by induction of CYP3A4

Barbiturates
Phenytoin
Carbamazepine
Primidone
Rifampin
Rifapentine
Ethosuximide
Pioglitazone

Drugs that impair metabolism by inhibition of CYP3A4

Arepitant
Itraconazole
Ritonavir
Fluoxetine
Diltiazem
Cimetidine

Drugs that increase CBG and may falsely elevate cortisol results

Estrogens^a
Mitotane^b

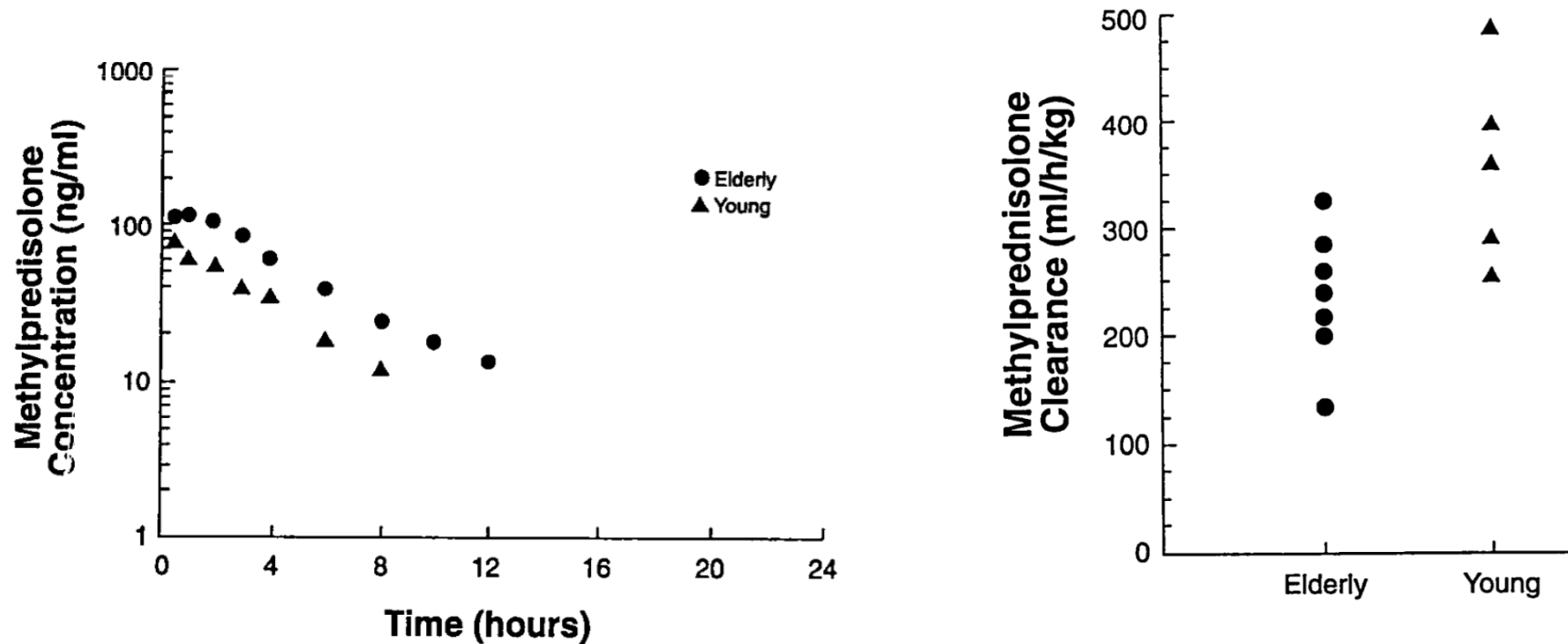
Altres: Factor edat

Elderly: n=7; 75 ± 4,4 yrs; Young: n=5; 31 ± 5,8 yrs

No diferències significatives en el pes ni massa magra

Administració 10 mg ev metilprednisolona i determinacions seriadades de nivells

Elderly: AUC: 513 ± 185 ng.h/ml; Young: AUC: 388.6 ± 101.5 ng.h/ml (p=0,017)

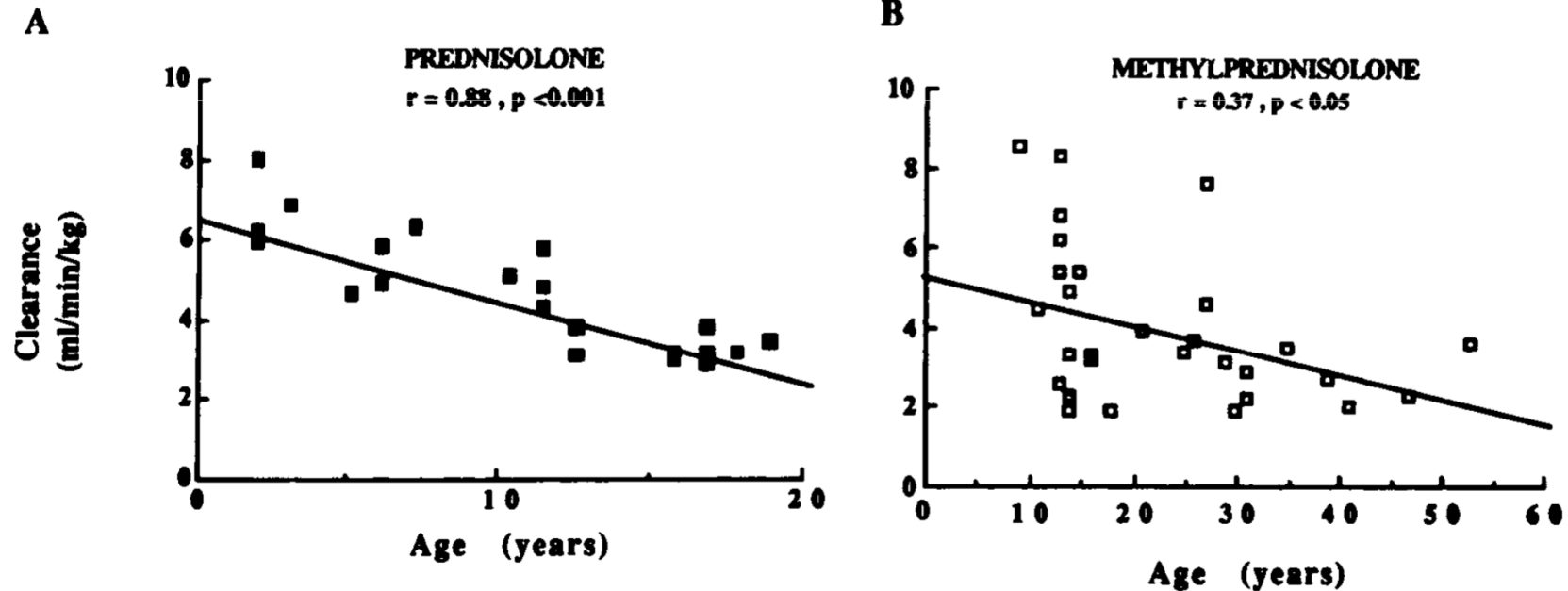


Factor edat i altres

54 pacients entre 2-64 anys.

11/54 pacients mostren aclarament metilprednisolona inexplicablement elevat
(3/11 disminució de l'absorció)

4/11 aclarament normal de prednisolona

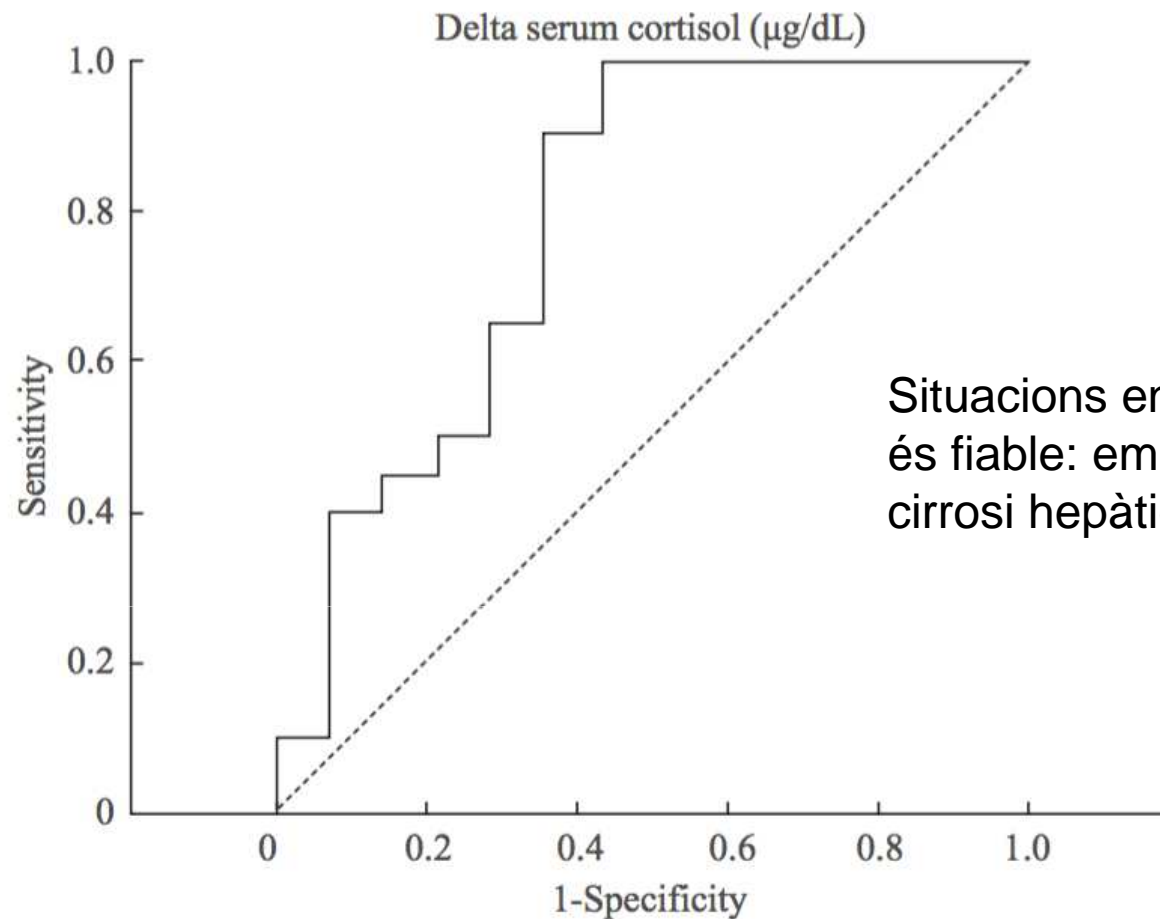


Recovery of Adrenal Function in Patients with Glucocorticoids Induced Secondary Adrenal Insufficiency

REVALORACIÓ TEST ACTH 1-2 ANYS DESPRÉS DEL DX ISR 2ària A GCC

Table 1. Patients Characteristics and Results of Standard-Dose Short Synacthen Test

Characteristic	Total	Non-responders	Responders	<i>P</i> value ^a
No. of patients	34	14	20	
Age, yr	69.5 (60.5–75.3)	70.5 (63.5–76.3)	67.0 (59.5–74.3)	0.436
Male sex	14 (41.2)	4 (28.6)	10 (50.0)	0.211 ^b
Body mass index, kg/m ²	22.4 (18.8–25.1)	22.0 (18.1–24.0)	23.0 (19.9–25.9)	0.424
Time interval from diagnosis to performing a follow-up SST, mo	16.5 (13.8–20.0)	18.5 (14.8–20.3)	15.5 (13.0–18.8)	0.217
Cushingoid feature at first SST	16 (47.1)	6 (37.5)	10 (62.5)	>0.999 ^c
Disease state				0.277
Rheumatic disease ^d	4 (11.8)	1 (7.1)	3 (15.0)	
Orthopedic disease ^e	23 (67.6)	11 (78.6)	12 (60.0)	
Chronic lung disease ^f	3 (8.8)	1 (7.1)	2 (10.0)	
Malignancy with chemotherapy ^g	4 (11.8)	1 (7.1)	3 (15.0)	
Serum albumin, mg/dL	3.6 (3.2–4.1)	3.6 (3.2–4.1)	3.6 (3.3–4.1)	0.691
Basal serum ACTH, pg/mL	7.5 (1.0–24.3)	13.2 (1.0–38.2)	6.3 (1.0–16.5)	0.436
Serum cortisol (basal), µg/dL	2.33 (0.72–5.83)	3.40 (0.52–7.28)	2.22 (0.81–5.42)	>0.999
Serum cortisol (peak), µg/dL	11.21 (7.20–14.35)	9.11 (4.09–14.37)	11.67 (8.54–14.40)	0.148
Δ Serum cortisol, µg/dL ^h	6.70 (4.00–10.00)	3.56 (2.44–7.93)	7.88 (6.23–10.87)	0.004



Situacions en què el cortisol plasmàtic no és fiable: embaràs, gestació (alta CBG) i cirrosi hepàtica, desnutrició (baixa CBG)

Pic de cortisol $>8,15$ mcg/dl S:50% i E:79%

Delta cortisol $>8,99$ mcg/dl S:40% E:86%

Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis

M. Masoli*, **M. Weatherall[#]**, **S. Holt[†]**, **P. Shirtcliffe*** and **R. Beasley^{*,+}**

S'inclouen 5 estudis controlats amb placebo amb 732 individus >12 anys amb asma i tt amb futicaona 2 dosi al dia dt ≥ 4 setmanes i s'avalua % de pacients amb test ACTH alterat (pic de cortisol <18 mc/dl o increment <7 mcg/dl)

4 estudis test ACTH amb perfusió ACTH 250 mcg/6 hores i valoració cortisol 12 hores

1 estudi test ACTH 250 mcg en bolus i valoració cortisol 30,60 min

Dosi de fluticasona i inhibició eix HAA

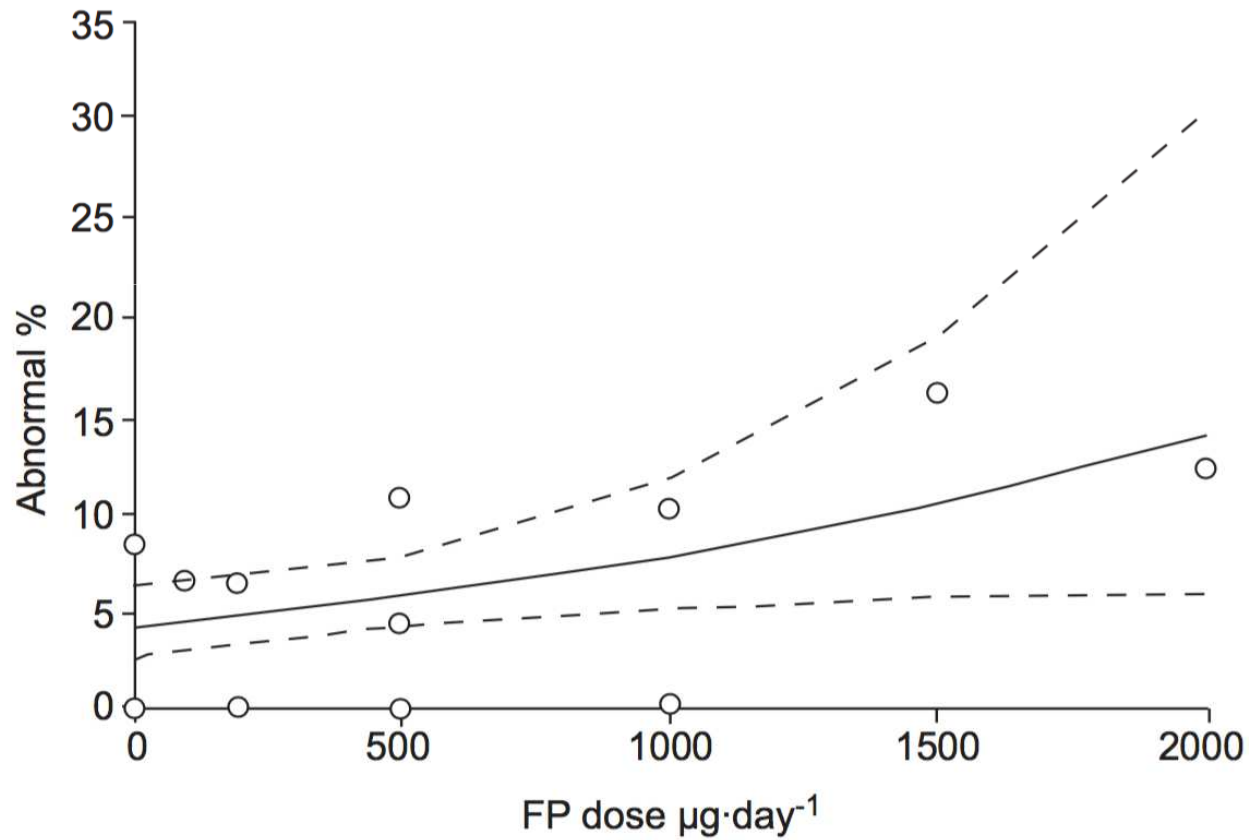


TABLE 3

Predicted probability of an abnormal adrenal response in relation to fluticasone propionate dose

Dose $\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$	Predicted probability of an abnormality
0	3.9 (2.6–6.2)
500	5.5 (3.9–7.6)
1000	7.4 (4.7–11.4)
1500	10.0 (5.1–18.6)
2000	13.3 (5.3–29.6)

Data are presented as % (95% confidence interval), unless otherwise stated.

La odds ratio per cada increment de 500 mcg/dia de fluticasona va ser de 1,4

Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol

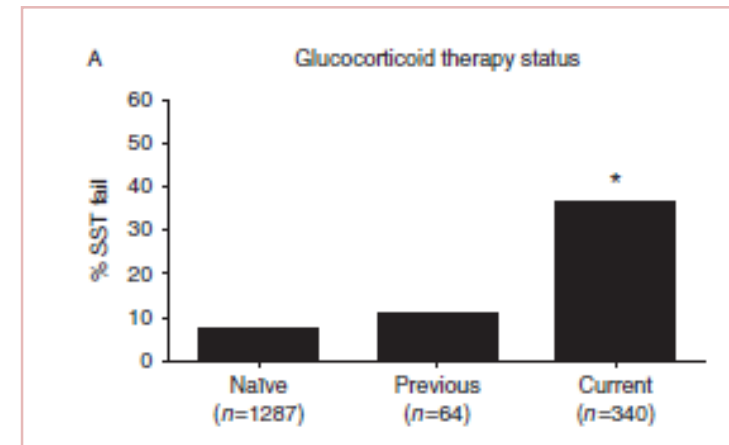
Conor P Woods^{*}, Nicola Argese^{1,2,*}, Matthew Chapman¹, Christopher Boot³, Rachel Webster³, Vijay Dabhi⁴, Ashley B Grossman, Andrew A Toogood¹, Wiebke Arlt¹, Paul M Stewart⁵, Rachel K Crowley¹ and Jeremy W Tomlinson

Estudi retrospectiu avaluació de 2773 pacients sense patologia hipofisària ni suprarenal amb Test ACTH (250 mcg de ACTH ims)

Els pacients en tt amb gcc (n:404). Resposta insuficient:33%

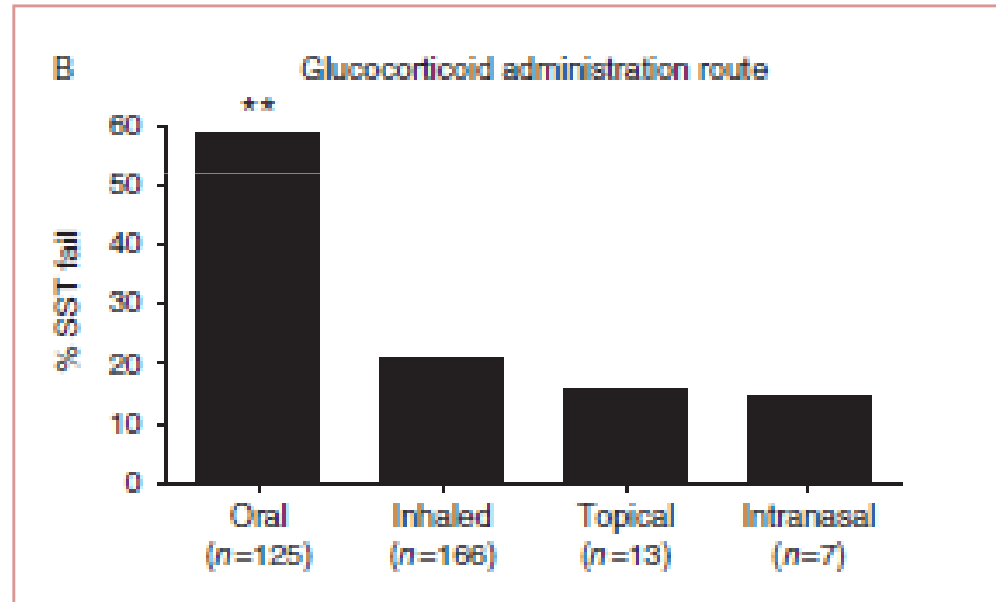
TT actiu: (n=340)→ resposta insuficient: 37%

TT previ: (n=64)→ resposta insuficient: 10.9%



Segons via d'administració de gcc

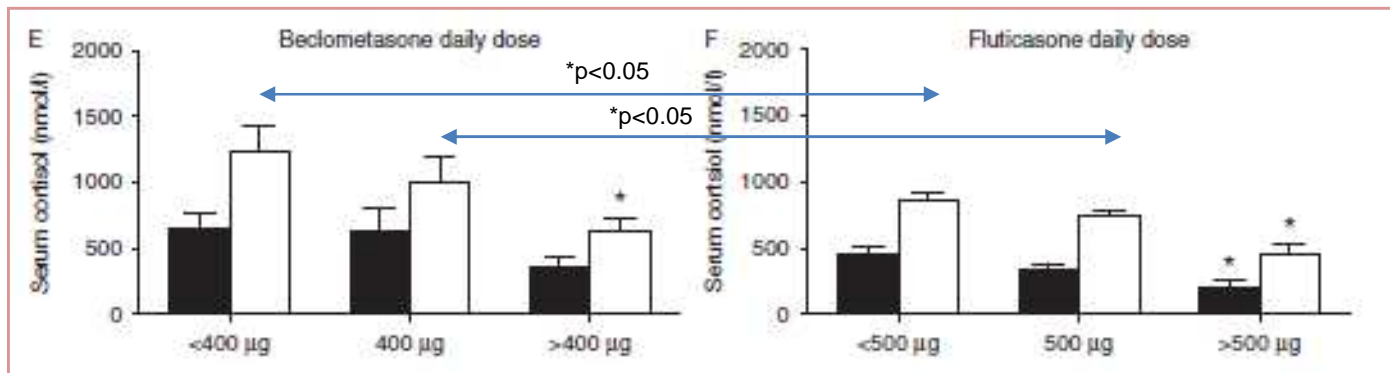
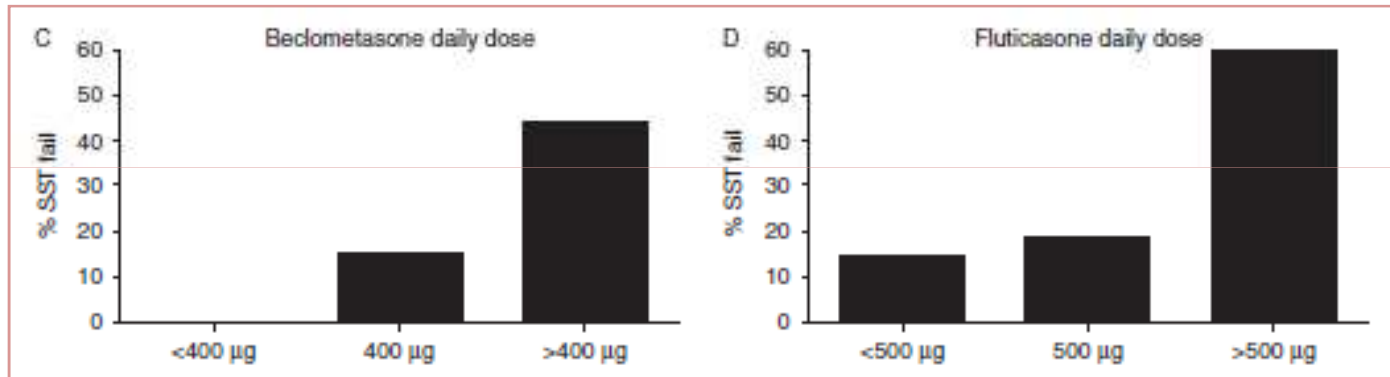
Oral 58% (73/125) > Inhalat 20%(34/166) > Tòpic 15%> Intranasal 12%



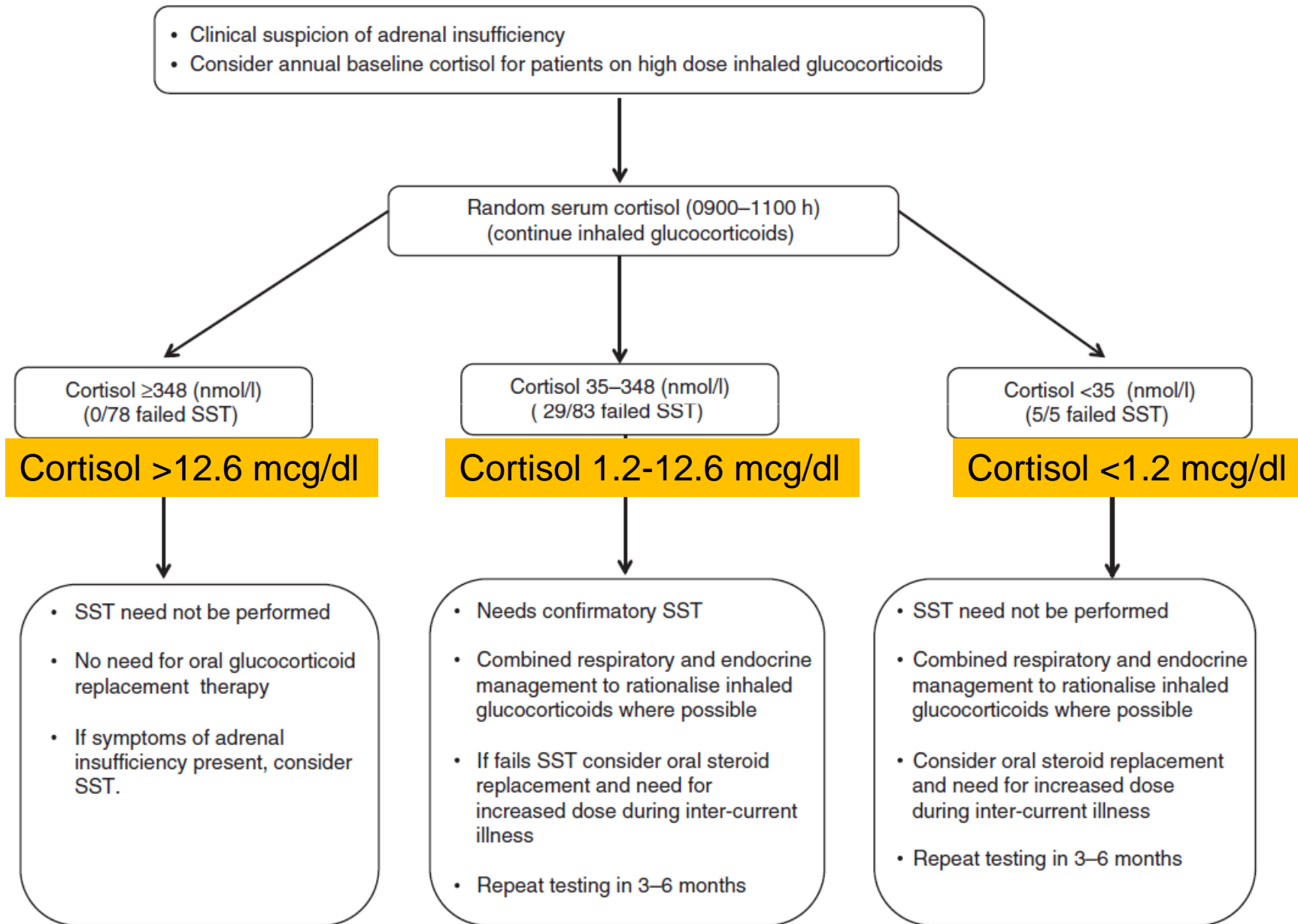
Segons tipus de corticoide inhalat

Fluticasona 21% (22/104) > Budesonida 19% (4/21) > Beclometasona 17%(6/36)

Segons dosi de corticoide inhalat



Patient amb gcc inhalats dosi altes



IDENTIFICACIÓ DELS PACIENTS AMB EIX HAA SUPRIMIT

- EIX PROBABLEMENT SUPRIMIT
- RISC INTERMEDI DE SUPRESSIÓ DE L'EIX
- EIX PROBABLEMENT NO SUPRIMIT

EIX PROBABLEMENT SUPRIMIT

✓ QUALSEVOL PERSONA QUE HAGI REBUT DOSI COMPARABLE A PREDNISONA 20 MG/DIA DURANT > 2 SETMANES

✓ QUALSEVOL PERSONA QUE HA REBUT DOSI TARDA/NIT DE PREDNISONA ≥ 5 mg DURANT ALGUNES SETMANES

✓ QUALSEVOL PERSONA AMB FENOTIP CUSHINGOIDE

EN AQUESTS PACIENTS NO CAL TEST FUNCIONAL I CALDRIA TRACTAR-LOS COM A PACIENTS AMB INSUFICIÈNCIA SUPRARENAL

EN CAS DE CIRURGIA CAL COBERTURA AMB CORTICOIDES A DOSI D'ESTRÈS

EIX PROBABLEMENT NO SUPRIMIT

- ✓ **QUALSEVOL PERSONA QUE HAGI REBUT QUALSEVOL DOSI al matí < 2 SETMANES**
- ✓ **QUALSEVOL PERSONA AMB DOSI <5 MG PDN (al matí)**
- ✓ **QUALSEVOL PERSONA AMB TT A DIES ALTERNS <10 MG DE PREDNISONA**

EN AQUESTS PACIENTS SE'LS HI POT ANAR RETIRANT CORTICOIDES AL RITME QUE LA MALALTIA DE BASE HO PERMETI

EN CAS DE CIRURGIA NO CAL COBERTURA AMB CORTICOIDES.

ADMINISTRAR NOMÉS EN CAS D'INESTABILITAT HEMODINÀMICA

RISC INTERMEDI SUPRESSIÓ EIX

✓ **QUALSEVOL PERSONA QUE HAGI REBUT DOSI COMPARABLE A PREDNISONA 5-20 MG/DIA DURANT > 2 SETMANES**

EN AQUESTS PACIENTS NO CAL TEST FUNCIONAL A MENYS QUE CALGUI RETIRAR CORTICOIDES I EXISTEIXI ESTRÉS AGUT (CIRURGIA).

EN AQUEST CAS ES POT PERMETRE TEST ACTH O COBERTURA AMB CORTICOIDES A DOSI D'ESTRÉS

TAMBÉ CAL VALORAR EIX EN:

- Fluticasona ≥ 750 mcg/dia (1500 mcg per altres corticoides inhalats durant > 2 setmanes)
- ≥ 2 g/dia corticoides tòpics alta potència (classe I-III).
- ≥ 3 injeccions intrarticulars o radiculars en els 3 mesos abans de la cirurgia o fenotip Cushingoide

PAUTES DE DESCENS DE CORTICOIDES

- ✓ En general amb les tandes curtes de corticoides (<2 setmanes) encara que sigui amb dosi altes es pot suspendre el tractament sense necessitat de descens progressiu
- ✓ Si hi ha una supressió de l'eix gralment serà transitòria i molt probablement no tingui conseqüències clíniques
- ✓ En un pacient fràgil es pot considerar reducció progressiva

PAUTES DE DESCENS DE CORTICOIDES

En els altres casos:

- ✓ L'objectiu és assolir un ritme de descens que eviti la recurrència de la malaltia de base, eviti l'aparició de símptomes de dèficit de gcc i el síndrome de retirada de gcc
- ✓ Individualitzar la pauta amb l'objectiu de deixar el pacient amb la mínima dosi de gcc per minimitzar efectes secundaris
- ✓ Generalment dosi de decrement estables del 10-20% de la dosi cada 1-4 setmanes

INDICACIONS TEST DE ACTH

PERSONES QUE ESTAN AMB DOSI DE PREDNISONA < 5 MG/DIA I HI HA DIFICULTAT DE REDUCCIÓ DE LA DOSI PER CLÍNICA NO RELACIONADA AMB LA MALALTIA DE BASE

Altres formes de dependència als corticoides ≠ ISR:

- Recurrència de la malaltia
- Dependència psicològica a gcc
- Síntomes suggestius de ISR però amb proves d'estimulació de l'eix normals

PAS 1: Disminuir gcc fins a la dosi fisiològica

PAS 2: Valorar pas a hidrocortisona o considerar pautes pdn a dies alterns

PAS 3: Medició de cortisol basal

< 3 mcg/dl

3-20 mcg/dl

> 20 mcg/dl

ISR
Mantenir dosi fisiològica
Revalorar 4-6 setmanes

Test ACTH
Altres tests

Eix HAA recuperat

CONCLUSIONS:

PENSAR EN POSSIBLE ISR SECUNDÀRIA

- Clínica suggestiva independentment de la dosi rebuda
- Corticoides inhalats: Fluticasona >500 mcg/dia
- Ús concomitant de corticoides orals+inhalats
- Pacients en tt concomitant amb inhibidors de CYP3A4
- Infeccions recurrents amb lenta recuperació
- Cirurgia
- Malalties intercurrents