



Artículo original

Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa «Epiacro»

Karina Acevedo, Patricia Eugenia Aguilar-Pacheco, Sara Arellano-Montaño, Myriam Yolanda Bastidas-Adrián, Benito Domínguez, Avril Renne García, Graciela Gómez-Martínez, Jorge González-Estrada, Álvaro Hernández, Luis Hidalgo, Paola Jervis, Rosa Isela Luna-Ceballos, María de Lourdes Maya-Luna, Moisés Mercado, Marisela Vidrio, Jorge Arturo Padilla-Retana, Lesly Portocarrero, Gabriela Rangel-Sánchez, Alfredo Reza-Albarrán, Aleida de Jesús Rivera, César Trujillo-Lozoya, Ana María Uribe, Francisco Javier Velázquez, Alma Vergara.

Resumen

Antecedentes: La acromegalia es una enfermedad crónica y de baja prevalencia cuya epidemiología no está completamente definida. **Objetivo:** Informar los primeros resultados del Registro Nacional de Acromegalia o programa «Epiacro». **Diseño y metodología:** Se diseñó una base de datos que incluye información clínica, bioquímica, imagenológica, terapéutica y de desenlace. Participaron 18 centros en todo el país. Se incluyeron datos de pacientes diagnosticados de 1990 al 2010. **Resultados:** Hasta noviembre de 2010 se ha registrado un total de 1,328 pacientes de los cuales 60% son mujeres, con una edad promedio de 41.6 ± 12 años. La prevalencia global es de 13 casos por millón de habitantes; por región oscila entre siete y 49 casos por millón de habitantes. Los síntomas más comunes fueron el acrocrecimiento, la cefalea, las artralgias, la fatiga, la hiperhidrosis y el ronquido. En cerca de la mitad se encontraron alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la tercera parte tenía diabetes y más del 30% eran hipertensos. En más del 80% de los casos se contaba con niveles basales de GH, mientras que en alrededor del 60% el diagnóstico se había hecho con GH postglucosa y/o IGF-1. El 70% de los pacientes tenía macroadenomas, generalmente no invasivos. La cirugía fue el

Abstract

Background: Acromegaly is a disease of low prevalence, with an incompletely defined epidemiology. **Objective:** To inform the first set of results of the National Acromegaly Registry, or «Epiacro» program. **Design and methodology:** The data base included clinical, biochemical, imaging, therapeutic and outcome information. Eighteen centres spread through out the Country participated in the study, registering patients diagnosed after 1990. **Results:** To date, 1,328 patients have been registered, of whom 60% are women. Mean age is 41.6 ± 12 years. Global prevalence was 13 cases per million, whereas the regional prevalence ranged from 7 to 49 cases per million. The most commonly reported symptoms were acral enlargement, headache, arthralgia, fatigue, hyperhidrosis and snoring. In almost half of the patients, an abnormality in glucose metabolism was found, one third had frank diabetes and another third had hypertension. In over 80% of cases a basal GH level was available, whereas in close to 60% the biochemical diagnosis was based on either a post-glucose GH and/or an IGF-1 level. In 70%, imaging studies revealed a non-invasive macroadenoma. Pituitary surgery was the most frequently used treatment, and over 40% required pharmacological treatment, usually with somatostatin analogs. **Conclusion:**

Karina Acevedo (HGZ IMSS, Tijuana BC), Patricia Eugenia Aguilar-Pacheco (UMAE IMSS, Mérida, Yuc), Sara Arellano-Montaño (Hospital General de México, SS), Myriam Yolanda Bastidas-Adrián (Hospital Regional 1 IMSS, Culiacán, Sin), Benito Domínguez (Hospital Regional IMSS, Torreón, Coah), Avril Renne García (UMAE IMSS, Puebla, Pue), Graciela Gómez-Martínez (UMAE 25 IMSS, Monterrey, NL), Jorge González-Estrada (Hospital Regional ISSSTE, Guadalajara, Jal), Álvaro Hernández (UMAE 189 IMSS, Veracruz, Ver), Luis Hidalgo, Paola Jervis (Hospital de Especialidades, CMN S.XXI), Rosa Isela Luna-Ceballos (UMAE 189 IMSS, Veracruz, Ver), María de Lourdes Maya-Luna (Hospital Regional ISSSTE, Guadalajara, Jal), Moisés Mercado (Hospital de Especialidades, CMN S.XXI), Marisela Vidrio (Hospital Regional 110, Guadalajara, Jal), Jorge Arturo Padilla-Retana (Hospital Regional IMSS, Morelia, Mich), Lesly Portocarrero (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía), Gabriela Rangel-Sánchez (Hospital de Especialidades, CMO IMSS, Guad, Jal), Alfredo Reza-Albarrán (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición), Aleida de Jesús Rivera (Hospital Ignacio Zaragoza ISSSTE), César Trujillo-Lozoya (Novartis Oncología), Ana María Uribe (UMAE 189 IMSS, Veracruz, Ver), Francisco Javier Velázquez (Hospital de Especialidades, CM La Raza IMSS), Alma Vergara (Centro Hospitalario 20 de Noviembre, ISSSTE).

Fecha de recepción: 01-Diciembre-2010
Fecha de aceptación: 05-Diciembre-2010

tratamiento más frecuente y más del 40% de los pacientes requirieron tratamiento farmacológico adjunto, generalmente análogos de la somatostatina. **Conclusión:** En este primer informe de «Epiacro», se encontró una prevalencia discretamente menor a la reportada en otros países lo que aún refleja un grado importante de subdiagnóstico.

Palabras clave: Acromegalia, octreótide, GH, IGF-1.

In this first report of «Epiacro» we found a slightly lower disease prevalence than that reported in other parts of the World, a fact that highlights an important degree of under diagnosis.

Key words: Acromegaly, octreotide, GH, IGF-1.

La acromegalia es una enfermedad crónica causada por el exceso de hormona del crecimiento (GH), el cual a su vez resulta en más del 98% de los casos de un tumor epitelial benigno de los somatotropos hipofisarios.^{1,2} Los síntomas de la acromegalia incluyen el crecimiento desmedido de manos, pies, nariz, arcos supraciliares y maxilar inferior.¹ En cerca del 30% se asocia a hipertensión arterial y aproximadamente el 50% de los pacientes tiene alguna anomalía en el metabolismo de la glucosa.^{3,4} La enfermedad es insidiosa y muchas veces sus manifestaciones se atribuyen al envejecimiento e incluso a depresión, y así el diagnóstico puede retrasarse hasta 10 años.¹⁻³ Aunque de antemano se trata de una condición de baja prevalencia (alrededor de 30 a 60 casos por millón de habitantes) se sabe que existe un alto grado de subdiagnóstico.^{1,2} La acromegalia compromete la calidad de vida de los pacientes que la padecen y se asocia a una elevada tasa de mortalidad, si bien las cifras han mejorado de forma importante en la última década.⁵ Desde finales de la década de los 90 se inició en Europa la creación de registros de la enfermedad con el objeto de comprender mejor su comportamiento epidemiológico y así poder desarrollar mejores estrategias de tratamiento.⁶⁻⁸ En México, el primer intento de un registro de Acromegalia data del año 2004, cuando se creó la base de datos «Acronet». Acronet era un registro en línea con acceso jerarquizado, el cual incluía datos clínicos, bioquímicos e imagenológicos, que tuvo que terminar por razones de presupuesto y por mal funcionamiento de la plataforma electrónica.

La necesidad de un registro nacional de acromegalia fue reconocida en los dos consensos de la enfermedad que se han realizado en nuestro país en 2004 y 2007.⁹ La SMNE ha reconocido también la necesidad de dicho registro y es por ello que apoyó en 2009 la iniciativa de crear «El Programa Epidemiológico Nacional de Acromegalia» mejor conocido como «Epiacro». Epiacro es un programa de la SMNE, auspiciado por Novartis Pharmaceuticals que comenzó en 2009 con una encuesta de plausibilidad, la cual fue seguida por el diseño de una base de datos que incluye información clínica, bioquímica, imagenológica, así como de desenlace terapéutico. El presente es el primer reporte que los investigadores de Epiacro presentamos a la comunidad endocrinológica nacional.

Metodología

Después de la encuesta de plausibilidad que incluyó información estimativa sobre el número potencial de pacientes en cada centro y los tratamientos más frecuentemente usados, se diseñó una base de datos la cual fue distribuida entre los centros participantes. Participaron en total 18 centros distribuidos en toda la República Mexicana. Se registró la información de pacientes diagnosticados de 1990 a noviembre de 2010. Cada centro está representado por un investigador responsable, el cual remite su información al Centro de Análisis en la Ciudad de México. En el Centro de Análisis se agrupa y organiza la información y se realiza el análisis estadístico.

La primera parte de la base de datos consta de una ficha de identificación única que incluye las siglas del paciente, su edad, género, lugar de origen y de residencia y registro federal de causantes, el cual impide la duplicación de pacientes. La siguiente sección incluye datos clínicos, desde fecha de diagnóstico, edad al diagnóstico, síntomas y signos de la enfermedad. A continuación se registra la presencia de co-morbilidades como diabetes e hipertensión. Sigue la información bioquímica: GH basal y postcarga de glucosa, así como niveles de IGF-1 y el cálculo del índice de IGF-1 (resultado/límite superior de lo normal para edad y género). La siguiente sección es imagenológica: resultados de resonancia magnética y/o tomografía computada, donde se clasifica al tumor como microadenoma, macroadenoma intraselar o macroadenoma con extensión supra, infra o paraselar. Finalmente, se registran los tratamientos primario o secundario y los desenlaces.

La estadística aplicada hasta este momento es puramente descriptiva.

Resultados

Aspectos epidemiológicos

Hasta el momento se han registrado 1,328 pacientes lo cual arroja una prevalencia general de 13 casos por millón de habitantes. Los estados con mayor registro de pacientes fueron el Distrito Federal (980 casos, 49 casos por millón),

Cuadro I. Prevalencia global y por estado.

Estado	Núm. de casos	Prevalencia (casos por millón)
Distrito Federal	980	49
Nuevo León	100	25
Jalisco	83	12
Veracruz	52	7.2
Puebla	47	9.4

Nuevo León (100 pacientes, 25 casos por millón), Jalisco (83 casos, prevalencia 12 casos por millón), Veracruz (52 casos, 7.2 casos por millón) y Puebla (47 casos, 9.4 por millón) (*Cuadro I*). La edad media fue de 41.6 ± 12 años, con una mediana de 41 años y un rango de 7 a 80 años. La proporción de mujeres fue del 60% y de hombres del 40%.

Epiacro es un programa en el que se registran pacientes continuamente, de manera que con frecuencia el análisis global tiene un retraso, por lo que algunos de los datos han sido analizados en menos pacientes de los que en total han sido registrados.

Aspectos clínicos y co-morbilidades

Los síntomas más frecuentes fueron el acrocrecimiento, la cefalea, las artralgias, la fatiga, la hiperhidrosis y el ronquido. Cerca del 40% de las mujeres reportaron alteraciones menstruales y una cuarta parte de los hombres refirieron disminución de la libido y disfunción eréctil (*Cuadro II*).

Cuadro II. Signos y síntomas.

Síntoma/signo	Información en	%
Cefalea	803	69
Crecimiento manos	826	96
Crecimiento pies	825	96
Crecimiento cara	821	95
Hiperhidrosis	735	48
Disestesias manos	722	38
Artralgias	750	47
Alteraciones visuales	758	27
Fatiga	731	50
Depresión	676	24
Ronquido	690	42
↓ Libido	676	25
Impotencia	236 (H)	17
Alteraciones menstruales	461 (M)	39
Galactorrea	459 (M)	24

Cuadro III. Co-morbilidades.

Co-morbilidad	Información en	%
Diabetes mellitus	771	28
Intolerancia a la glucosa	658	17
Glucosa alterada de ayuno	659	17
Hipercolesterolemia	590	12
Hipertrigliceridemia	618	22
Hipertensión arterial	761	32

En más del 50% se encontró alguna anomalía en el metabolismo de carbohidratos y en una tercera parte existían criterios francos de diabetes mellitus. La dislipidemia más frecuentemente encontrada fue la hipertrigliceridemia y más del 30% de los pacientes tenía hipertensión arterial. La información sobre otras co-morbilidades como la apnea del sueño, la osteoartritis y los síndromes de atrapamiento neural es incompleta pues en la mayoría de los casos no se realizaron los estudios pertinentes para establecer su diagnóstico objetivamente (polisomnografía, colonoscopia, electromiografía, radiografías específicas de articulaciones) (*Cuadro III*).

Aspectos bioquímicos al diagnóstico

La información bioquímica es limitada debido a que no en todos los centros participantes se cuenta con determinaciones de GH e IGF-1 simultáneamente. De los 859 casos analizados en detalle, el 81% cuenta con determinaciones basales de GH, 66% con niveles de GH postcarga oral de glucosa y 57% con niveles de IGF-1. El nivel promedio de GH basal fue de 43.7 ± 229 ng/mL (mediana 14.8 ng/mL, rango 0.6 -500 ng/mL); el promedio de GH post-glucosa fue de 28.3 ± 72.7 ng/mL (mediana 10.3 ng/mL, rango 0.1-947 ng/mL). Los niveles promedio de IGF-1 fueron de 755 ± 424 ng/mL, con una mediana de 679.25 ng/mL y un rango de 99 a 5,309 ng/mL; el índice de IGF-1 que ajusta para edad y género osciló entre 1.5 y 4.5.

Tumor por imagenología

El 73% de los pacientes analizados contaban con imágenes de resonancia magnética, en el resto la tomografía computada fue el estudio de imagen utilizado. El 75% de los pacientes tenían macroadenomas y el 25% microadenomas. La mayoría de los pacientes presentaron extensión supraselar de leve a moderada, pero sólo en el 10% se consideraron francamente invasores o gigantes.

Tratamiento

A la fecha, se ha analizado información sobre tratamiento en cerca de 800 pacientes. El tratamiento primario más frecuentemente indicado fue la cirugía (553 pacientes, 70%). En más del 90% el abordaje fue transesfenoidal. La radioterapia se usó primariamente en menos del 5% de los casos y en su mayoría consistió en radioterapia externa convencional.

Para considerar al tratamiento farmacológico como primario se definió arbitrariamente una duración del mismo de 6 meses o más. Con este criterio, 25.3% de los pacientes analizados recibieron tratamiento farmacológico como primera intervención terapéutica, el cual consistió de análogos de la somatostatina (AS) (generalmente octreótido-LAR) en cerca del 60% y de agonistas dopaminérgicos (AD) en el resto.

El tratamiento secundario o adjunto más frecuentemente utilizado fue la farmacoterapia con AS. Cerca del 40% de los pacientes operados requirieron tratamiento farmacológico por persistencia de la hipersomatotropinemia. En la mayoría (60%) se usó octreótido-LAR a dosis de 20 a 40 mg mensuales. Los AD se usaron en el 25% de los casos con persistencia de actividad bioquímica, en ocasiones en combinación con AS. La radioterapia (generalmente externa) se usó en forma secundaria en 30% de los pacientes.

Discusión

Este es el primer reporte del registro nacional de acromegalia, mejor conocido como «Epiacro». Aunque es evidente la gran cantidad de información que se puede recabar a partir de este tipo de programas, es importante recalcar las limitaciones inherentes a ellos. A pesar de una convocatoria global que alcanza a todos los endocrinólogos clínicos del país, es evidente que un buen número de especialistas, particularmente aquellos que ejercen en el medio privado, no llegan a enterarse de la existencia del programa, lo que forzosamente nos impide incluir a un número indeterminado de pacientes. No obstante lo anterior, más del 90% de los pacientes con acromegalia se atienden en el medio institucional y en este ámbito, nuestra cobertura es bastante completa. A pesar de la participación de todas las instituciones de salud del país, en muchos casos el registro de pacientes es incompleto debido en parte a la carencia de un buen sistema de archivos en cada hospital. Por otra parte, registrar pacientes en el programa implica tiempo para cada uno de los participantes el cual no abunda. Sabemos por ejemplo que sitios como el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza del IMSS y el Centro Hospitalario 20 de Noviembre del ISSSTE tienen en sus

consultas muchos más pacientes de los que registraron en el programa; completar el vaciamiento de los datos es muy complicado. Ya registrada la información, uno se encuentra con que no todos los datos solicitados en el programa fueron registrados en todos los pacientes, por lo que en el análisis debemos notar siempre el número de sujetos en los que se contaba con la información específica. Así, encontramos que no en todos los centros se cuenta con las mismas herramientas bioquímicas e imagenológicas de diagnóstico. De igual manera, las instituciones encuestadas cuentan con distintos recursos terapéuticos lo que resulta en una gran heterogeneidad en los tratamientos utilizados. Mientras el IMSS y el ISSSTE proveen gratuitamente a sus pacientes de análogos somatostatinérgicos, otras instituciones de la Secretaría de Salud como el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía no lo hacen, si bien son centros de alta especialidad que cuentan con otras tecnologías como la radiocirugía. No obstante lo anterior, este tipo de registros en otras partes del mundo padecen de las mismas limitaciones y aún así siguen siendo de gran utilidad para entender el comportamiento clínico y epidemiológico de la enfermedad.

Los registros de acromegalia mejor estructurados son el español,⁶ el belga⁷ y el alemán.⁸ Todos ellos comenzaron con sistemas de tipo encuesta los cuales fueron paulatinamente transformados en registros continuos en línea. En el caso de México, podríamos decir que comenzamos al revés: primero se creó Acronet y a pesar de su fracaso por las razones mencionadas en la introducción, es de ahí que surgió la idea de establecer formalmente el programa Epiacro, el cual por el momento no está disponible en línea.

La prevalencia global de la enfermedad es un tanto menor a la reportada internacionalmente (13 casos por millón de habitantes), lo cual nos indica que persiste un nivel considerable de sub-diagnóstico. Por otra parte hay que hacer notar que un registro en un país como México, con sus más de 100 millones de habitantes, es mucho más difícil de lograr que aquel que se pretenda hacer en países con poblaciones que con frecuencia no rebasan los 10 millones. También habría que considerar que en estos desarrollados países europeos, la medicina es en su totalidad social, y que ya de por sí cuentan con registros epidemiológicos casi por definición, cosa que no ocurre en México. En este sentido, cuando calculamos la prevalencia de la enfermedad por estado, nos percatamos que éstas son más cercanas a las internacionales, particularmente en el caso del Distrito Federal y el estado de Nuevo León. El lado oscuro de esta realidad es un recordatorio del centralismo que todavía impera en nuestro país.

Hasta ahora, el análisis preliminar de los datos arroja cifras muy similares a las encontradas en otros lugares en cuanto a edad, distribución por género y frecuencia de síntomas, signos y co-morbilidades de la acromegalia.⁶⁻⁸ Algo similar ocurre cuando evaluamos la proporción de micro y macroadenomas, si bien no en todos los centros se contaba con imágenes de resonancia magnética.⁶⁻⁸ El diagnóstico bioquímico de la enfermedad contó en prácticamente todos los casos analizados con GH basal y en alrededor del 60% de los pacientes también tenemos información respecto a GH postcarga oral de glucosa e IGF-1. Estas proporciones son muy similares a las encontradas en el registro español.⁶

Desde el punto de vista terapéutico, observamos que mientras que en otros países cada vez se recurre más al tratamiento farmacológico primario, en México la cirugía hipofisaria sigue siendo la primera opción. Por otra parte, fue grato encontrar que una proporción considerable de los pacientes que no curan con cirugía cuenta con la alternativa farmacológica. Lo anterior es muy esperanzador, particularmente si tomamos en cuenta que estos costosos tratamientos son administrados gratuitamente en instituciones del sector público como el IMSS y el ISSSTE. A pesar de que en otras partes del mundo la radioterapia es usada cada vez menos, en México sigue siendo una opción, como también lo demuestra un reciente estudio mexicano.¹⁰

Conclusión

Este primer informe de «Epiacro» arroja cifras de prevalencia, frecuencia de manifestaciones clínicas y co-morbilidades, similares a las encontradas en registros provenientes de otros países. La opción quirúrgica sigue siendo la alternativa terapéutica más usada, si bien una proporción de pacientes reciben AS como tratamiento secundario. «Epiacro» es un programa continuo que sigue registrando pacientes y del cual esperamos deriven datos más detallados sobre el comportamiento de la acromegalia en México.

Bibliografía

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-2573.
2. Melmed S. Acromegaly: Pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 119: 3189-3200.
3. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res* 2004; 62: 293-299.
4. Espinosa de los Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. *Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities of glucose metabolism*. Pituitary 2010, Published Ahead of Print Dec 16.
5. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61-67.
6. Mestron A, Webb SM, Astorga R et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 439-446.
7. Bex M, Abs R, T'Sjoen G et al. AcroBel-the Belgian registry on acromegaly: a survey of the "real-life" outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 399-409.
8. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M et al. Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 525-532.
9. Arellano S, Aguilar P, Dominguez B., Espinosa de los Monteros AL, González B, Sosa E, Mercado M et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007; 15: S7-S16.
10. González B, Vargas G, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Mercado M. Efficacy and safety of radiotherapy in a acromegaly. *Arch Med Res* 2011; 42: 48-52.

Correspondencia:

Moisés Mercado

Aristóteles 68 Polanco, 11560,

52813029/52813085

E-mail: moises.mercado@endocrinología.org.mx