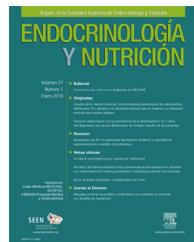


ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

Epidemiología de la acromegalía en España

Gemma Sesmilo

Servicio de Endocrinología, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

Recibido el 11 de julio de 2012; aceptado el 12 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 13 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Acromegalía;
Epidemiología;
Tratamiento;
Curación

Resumen La epidemiología de la acromegalía en España no difiere de la de otras series publicadas. La prevalencia es de alrededor de 60 casos por millón, el máximo de diagnósticos ocurre en la edad media de la vida, hay predominio de mujeres (61%) y se objetiva un gran retraso entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico. Los estudios del registro español de acromegalía (REA) y OASIS han analizado la epidemiología, las características clínicas y el tratamiento de la acromegalía en España. El tratamiento principal ha sido y sigue siendo la cirugía (en más del 80% de los pacientes), aunque en la última década más pacientes han recibido terapia médica como primera línea de tratamiento. En las últimas décadas se ha observado una disminución significativa en las tasas de radioterapia. Los análogos de la somatostatina (SSA) son los fármacos más utilizados. Alrededor del 85% de los pacientes reciben terapia con SSA, aunque solo un 12-15% persisten con tratamiento médico como terapia exclusiva. La curación quirúrgica es pobre, alcanzando el 38,4% en la última década según el REA sin influencia del tratamiento con SSA previo. En la última década la segunda línea de tratamiento tras el fracaso quirúrgico fue los SSA en un 49%, la reintervención en un 27%, la radioterapia en un 11%, Pegvisomant en el 15% y agonistas dopamínérgicos en el 5%. El coste medio del tratamiento de la acromegalía es de 9.668 € (datos estimados en 2009 y ajustados en 2010) y un 71% corresponde al coste de los SSA. Los pacientes que reciben Pegvisomant presentan una acromegalía más agresiva con mayor tasa de comorbilidades.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Acromegaly;
Epidemiology;
Treatment;
Cure rates

Epidemiology of acromegaly in Spain

Abstract Epidemiology of acromegaly in Spain does not differ from that reported in other published series. Prevalence rate is approximately 60 cases per million, peak incidence occurs in middle age, more women are affected (61%), and there is a substantial delay between occurrence of the first symptoms and diagnosis. Studies REA (Spanish Acromegaly Registry) and OASIS analyzed the epidemiology, clinical characteristics, and management of the disease in Spain. Surgery, performed in more than 80% of patients, has been (and continues to be) the main treatment for the past four decades. In the past decade, however, more patients have received somatostatin analogs (SSAs) as first-line treatment. Use of radiation therapy has significantly decreased in recent decades. Somatostatin analogs (SSAs) are the most commonly used drugs, administered to 85% of patients; however, only 12%-15% continue on drug treatment alone.

Correo electrónico: 30064gsl@comb.cat

The surgical remission rate was 38.4% in the last decade, with a significant improvement over decades. Preoperative treatment with SSAs has no influence on surgical cure rates. Second-line therapies used after surgical failure in the past decade included SSAs in 49% of patients, repeat surgery in 27%, radiotherapy in 11%, pegvisomant in 15%, and dopamine agonists in 5%. Mean cost of acromegaly treatment was 9.668€ (data estimated in 2009 and adjusted in 2010), of which 71% was due to the cost of SSAs. Patients treated with pegvisomant have a more aggressive form of the disease and higher comorbidity rates.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La acromegalía es la enfermedad resultante del exceso de producción de la hormona del crecimiento (GH) por parte de la hipófisis, en su gran mayoría por un adenoma productor de GH y en pocos casos por secreción ectópica de GHRH. La siguiente revisión pretende resumir los datos epidemiológicos más importantes de la acromegalía en España, tanto de su incidencia y prevalencia como de su tratamiento y curación.

Epidemiología: incidencia, prevalencia, sexo y edad al diagnóstico

El primer estudio de la prevalencia de la acromegalía en España se realizó en Vizcaya¹. Etxabe et al. recogieron 72 pacientes con acromegalía diagnosticados en un período de 20 años en Vizcaya (entre 1970 y 1989), un área con una población de 1.183.000 habitantes en el momento. La incidencia resultó de 3,1 casos por millón de habitantes por año, observando un aumento a lo largo de los años desde 1 hasta 5,6 casos por millón por año. La prevalencia fue de 60 casos por millón de habitantes. Se observó un predominio de mujeres sobre hombres: 64/36% y una edad media al diagnóstico de $44,2 \pm 17$ años. Dos tercios de los pacientes fueron diagnosticados entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. También observaron un tiempo estimado entre los síntomas y el diagnóstico de entre 0,5 y 35 años. Solo el 50% de los pacientes referían menos de 9 años de síntomas.

Mestrón et al. reportaron datos sobre un mayor número de pacientes ($n=1.219$) incluidos en el registro español de acromegalía (REA)². El primer objetivo del REA fue recoger datos epidemiológicos de la acromegalía en España; para ello, se pidió a los investigadores la entrada sistemática de todos los casos diagnosticados en sus centros, aunque la participación en el estudio fue voluntaria y la entrada de casos dependió del médico participante. El registro se puso en marcha en 1997, año en el que se observó una mayor incidencia de la enfermedad, para ir declinando posteriormente. Se calculó una incidencia de 2,1 casos por millón de habitantes por año en 1997. Se halló gran diferencia entre comunidades autónomas. Algunas como Asturias, Aragón y La Rioja, con una población de 2,5 millones, no reportaron ningún caso. Excluyéndolas, se calculó una prevalencia de la acromegalía de 36 casos por millón de habitantes con una variación entre el 15,7 y 75,8 según las comunidades autónomas. En el REA se constató también una preponderancia de mujeres: un 60,8 frente a un 39,2% de hombres. La edad

media al diagnóstico fue de 45 años (DE=14) y el tiempo medio estimado de síntomas previos al diagnóstico fue de 5 años.

En el último análisis del REA, en el año 2010, sobre 1.658 pacientes, el 61% fueron mujeres³. La edad media al diagnóstico fue de 45,5 años (rango intercuartil de 35-55) y el tiempo estimado de síntomas previos al diagnóstico fue de 6 ± 6 años. La preponderancia de mujeres ha sido comprobada en todos los estudios españoles (Etxabe et al.¹, OASIS⁴ y REA^{2,3}) y también en la mayoría de registros europeos como el alemán (54% de mujeres)⁵, el francés (55% de mujeres)⁶ y el italiano (59% de mujeres)⁷; el registro belga es el único con una proporción parecida entre hombres y mujeres (51/49%)⁸. La edad media al diagnóstico coincide en todos⁵⁻⁸.

La prevalencia reportada por Etxabe et al. (60 casos por millón) es fidedigna para el área geográfica concreta de Vizcaya en el tiempo del estudio. La prevalencia reportada por Mestrón et al.¹ (36 casos por millón de habitantes) probablemente está infraestimada, no solo por los casos no diagnosticados, sino también porque no se incluyeron todos los acromegálicos atendidos en los distintos centros del país. La prevalencia de la acromegalía en los distintos estudios oscila entre 36 y 151 casos por millón⁸⁻¹¹. Cannavò et al. estudiaron la prevalencia de la acromegalía en Messina (Sicilia, Italia), hallando una gran diferencia entre las distintas zonas delimitadas según el contexto ambiental y la densidad industrial (entre 26 y 210 casos por millón)¹². Estos autores han hipotetizado una posible influencia ambiental en la incidencia de la enfermedad. Schneider et al. realizaron un cribado de acromegalía mediante IGF-I en una población adulta no seleccionada atendida en varios centros de atención primaria ($n=6.773$)¹¹. La prevalencia de acromegalía resultó de 1.034 casos por millón, muy por encima de la teórica, resaltando el hecho de que es una enfermedad infradiagnosticada. No solo se diagnostica tarde, sino que en muchos casos no se diagnostica; el predominio de mujeres podría estar en relación con las alteraciones menstruales como motivo de consulta.

Tratamiento de la acromegalía en España

El estudio REA^{1,2}, activo durante los últimos 14 años y de naturaleza retrospectiva, ha permitido analizar pacientes con acromegalía tratados a lo largo de 4 décadas. Asimismo, el estudio OASIS⁴, más recortado y menos extenso, incluyó una cohorte de 74 pacientes que se siguieron durante 28 meses (reclutados de 2005 a 2007), aportando datos sobre todo de la práctica clínica en pacientes tratados en los últimos años⁴.

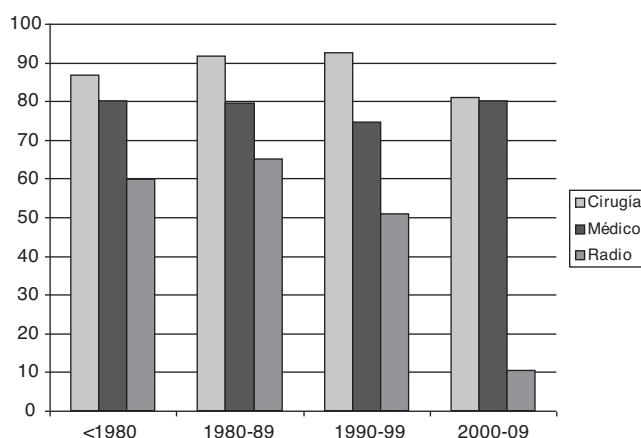


Figura 1 Tipos de tratamientos recibidos según la década de diagnóstico (%). Radio: radioterapia.

El análisis del estudio REA nos ha permitido constatar que el tratamiento principal de la acromegalia ha sido y sigue siendo la cirugía. Un 84% de los pacientes fueron intervenidos con tasas mantenidas a lo largo de las décadas. Un 75% recibieron tratamiento médico, aunque el tipo de tratamiento médico cambió, observándose un descenso en el uso de dopaminérgicos y un incremento en el uso de los análogos de la somatostatina (SSA) a lo largo de las décadas³. Otra conclusión del estudio REA es la disminución en la tasa de radioterapia a lo largo del tiempo. Un global del 36% de pacientes recibieron radioterapia, un 62,8% de los pacientes diagnosticados antes de 1980, y un 61,6, un 42,2 y un 11,9% de los pacientes diagnosticados en las 3 décadas siguientes ($p < 0,001$). (fig. 1). El porcentaje de pacientes tratados exclusivamente con terapia médica fue del 7,3, 6, 7,2 y 15%, respectivamente, en las 4 décadas evaluadas³.

También se objetivó un cambio significativo en el primer tratamiento utilizado para tratar la enfermedad; la cirugía fue la primera línea de tratamiento hasta la última década (2000-2009) en la que la terapia médica fue más utilizada en primer lugar. La tasa de cirugía en primera línea fue del 50, 66,5, 58,9 y 38,5%, respectivamente, para los pacientes diagnosticados a lo largo de las 4 décadas y la tasa de tratamiento médico en primera línea: 42,4, 31,3, 39,2 y 60,3%³. El posicionamiento del tratamiento médico como primer tratamiento utilizado en el paciente con acromegalia coincide con la disponibilidad de los SSA de acción prolongada, disponibles desde 1997. La radioterapia en primera línea fue marginal solo en pacientes diagnosticados en las primeras décadas (fig. 2).

Los resultados del estudio OASIS⁴ coinciden con los del estudio REA para pacientes diagnosticados en la misma década. Un 76% de los pacientes en global recibieron tratamiento quirúrgico dentro de los primeros 6 meses tras el diagnóstico, de los que un 36% habían sido pretratados con SSA. Un 24% recibieron SSA en primera línea (tratamiento con análogos durante más de 6 meses), aunque el 50% precisaron posteriormente cirugía por mal control. Por tanto, un 60% de los pacientes recibieron terapia médica con SSA como primer tratamiento y solo un 12% de los pacientes persistieron con el tratamiento médico primario al final de los 28 meses de seguimiento. El estudio OASIS definió bien los tratamientos de segunda línea tras el fracaso quirúrgico: un

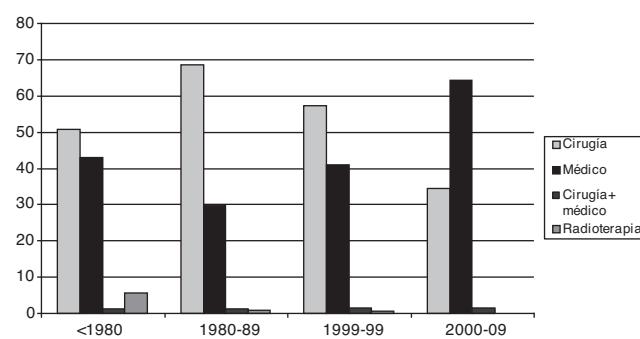


Figura 2 Primer tratamiento recibido (%) según la década de diagnóstico. El tratamiento médico incluye tanto tratamientos prequirúrgicos como médicos primarios.

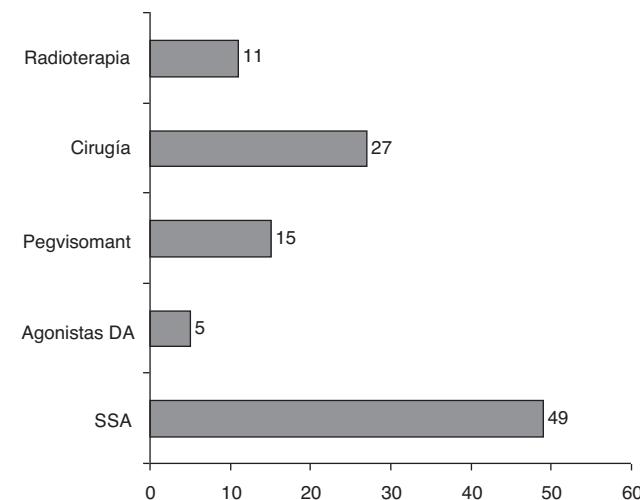


Figura 3 Terapias de segunda línea en el estudio OASIS tras la cirugía (%). DA: dopaminérgicos; SSA: análogos de somatostatina. Datos tomados de Luque-Ramírez et al.⁴.

49% de los pacientes fueron tratados con SSA, un 27% fueron reintervenidos, un 11% recibieron radioterapia y el resto Pegvisomant en el 15% o agonistas dopaminérgicos en el 5% (fig. 3).

Curación quirúrgica

En OASIS un 27% de los pacientes tenían criterios de curación poscirugía (GH tras una sobrecarga oral de glucosa inferior a 1 mcg/L), significativamente mayores en los pacientes con microadenoma (71%) que con macroadenoma (15%). En el estudio REA, de los 698 pacientes analizables en el último análisis estadístico, la curación quirúrgica, definida como IGF-I normal tras la cirugía sin necesidad de tratamiento médico concomitante, fue del 32% en global con un aumento significativo a lo largo de las décadas: 20,8, 21,1, 36,1 y 38,4% desde antes de 1980 y en las 3 décadas posteriores, respectivamente (fig. 4).

En ambos estudios el pretratamiento con SSA no influyó la tasa de curación. El efecto del pretratamiento con SSA en la curación es controvertido y hay estudios randomizados que muestran beneficio y otros que no¹³⁻¹⁶.

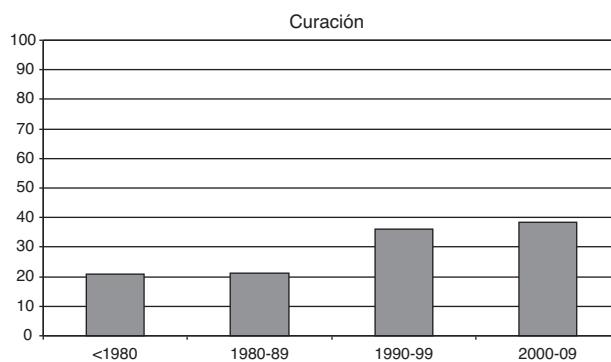


Figura 4 Tasa de curación quirúrgica a lo largo de 4 décadas (%). p<0,001 para la comparación entre décadas.

La tasa de curación quirúrgica en el estudio REA es baja, lejos de las tasas de curación reportadas por cirujanos o por centros individuales especializados de tratamiento¹⁷⁻²⁰. Solo los datos del registro belga coinciden prácticamente con los datos del registro español, con una tasa de curación quirúrgica global del 34%⁸ que es del 67% en el registro alemán, utilizando como criterio la normalidad del IGF-I⁵. Series quirúrgicas individuales han reportado tasas de curación entre el 50 y el 80%, siempre superiores en microadenomas que en macroadenomas¹⁷⁻²⁰. Algunas series endoscópicas más recientes han reportado tasas de curación de hasta el 100% en microadenomas^{21,22}. Para los cirujanos individuales la técnica endoscópica permitiría un mejor abordaje de los tumores con extensión lateral, frecuentes en la acromegalía, pero no está demostrada la superioridad de una técnica sobre la otra.

En el estudio REA los factores asociados al pronóstico de curación quirúrgica fueron el tamaño del adenoma (macro o microadenoma) y el sexo masculino³. En las series publicadas los factores que influyen en la curación quirúrgica son la experiencia del cirujano, la GH basal y la extensión del adenoma y en alguna serie el sexo masculino¹⁷⁻²².

Pacientes tratados con Pegvisomant

Un 9,5% de los pacientes en el REA fueron tratados con el antagonista del receptor de la GH³. El estudio de estos pacientes en comparación con el resto demuestra que los pacientes tratados con Pegvisomant en el estudio REA tienen una acromegalía más agresiva con mayor concentración de la GH al diagnóstico, mayor tamaño tumoral y mayor porcentaje de comorbilidades asociadas²³.

Costes del tratamiento de la acromegalía

El estudio OASIS valoró el impacto económico del tratamiento de una cohorte representativa del manejo habitual de la acromegalía en España entre 2005 y 2009^{4,24}. De los 74 pacientes incluidos en el análisis se consideró: cirugía en primera línea, los que recibieron tratamiento antes de los 6 meses de la inclusión y tratamiento médico en primera línea y aquellos que no recibieron cirugía antes de los 6 meses. Un 76% de los pacientes fueron tratados quirúrgicamente antes de los 6 meses del diagnóstico y un 85% de los pacientes fueron intervenidos en algún momento del estudio

(en los 28 meses de seguimiento). El coste medio anual por paciente fue de 9.668 €, de 9.223 € el subgrupo de cirugía y de 11.054 € el subgrupo de tratamiento médico. Un 71% del coste correspondió a los SSA. El coste del paciente que solo recibió tratamiento con cirugía fue de 2.501 € anuales frente a 9.745 € del paciente que recibió solo tratamiento con SSA. En los casos de tratamiento combinado el coste anual osciló entre 10.886 y 12.364 €. Solo un 27% se curaron con cirugía, por lo que la gran mayoría de los pacientes precisaron de tratamiento combinado con un gran coste anual.

Conclusiones

La epidemiología de la acromegalía en España no difiere de la de otras series publicadas. La prevalencia es de alrededor de 60 casos por millón, el máximo de diagnósticos ocurre en la edad media de la vida y existe un gran retraso entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico. El tratamiento principal de la acromegalía es la cirugía (en más del 80% de los pacientes), aunque en la última década más pacientes han recibido terapia médica como primera línea de tratamiento. Asimismo, se ha observado una disminución en las tasas de radioterapia en las últimas décadas. Los SSA son los fármacos más usados. Alrededor del 85% de los pacientes reciben SSA, aunque solo un 12-15% reciben tratamiento médico como terapia exclusiva. La curación quirúrgica es pobre, alcanzando el 38,4% en la última década según el estudio REA. El coste medio del tratamiento de la acromegalía es de 9.668 € (datos estimados en 2009 ajustados en 2010) y un 71% corresponde al coste de los SSA. Los pacientes que reciben Pegvisomant presentan una acromegalía más agresiva con mayor tasa de comorbilidades.

Conflicto de intereses

Los datos epidemiológicos de la acromegalía en España provienen principalmente de los estudios REA y OASIS realizados con el soporte de Novartis Oncology.

Agradecimientos

Estos proyectos no habrían sido posibles sin el grupo de Neuroendocrinología de la SEEN y sin los investigadores participantes.

Bibliografía

- Etxabe J, Gatzambide S, Latorre P, Vázquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993;16:181-7.
- Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gatzambide S, 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;151:439-46.
- Sesmilo G, Gatzambide S, Venegas E, Picó A, del Pozo C, Blanco C, et al., on behalf of all REA investigators. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2012. Epub ahead of print.

4. Luque-Ramírez M, Carreño A, Álvarez Ecolá C, del Pozo Picó C, Varela da Costa C, Fajardo Montañana C, et al., Grupo Español del estudio OASIS. The OASIS study: therapeutic management of acromegaly in standard clinical practice. Assessment of the efficacy of various treatment strategies. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:478–86.
5. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, Strasburger CM, Franz H, Lohmann R, et al., Participants of the German Acromegaly Register. Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:525–32.
6. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al., French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:877–84.
7. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, de Marinis L, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:189–98.
8. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, 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.
9. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4769–75.
10. Fernández A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:377–82.
11. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:432–5.
12. Cannavò S, Ferràù F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:509–13.
13. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J.* 2010;57:1035–44.
14. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:661–6.
15. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannessen O, Svartberg J, et al., Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly study group. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2984–90.
16. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanò T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* 2006;104:899–906.
17. Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P, Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited—the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:399–406.
18. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:379–87.
19. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:86–91.
20. Swearingen B, Barker 2nd FG, Katzenelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3419–26.
21. Jane Jr JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2732–40.
22. Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center. *Neurosurg Focus.* 2010;29:E7.
23. Sesmilo G, Resmini E, Gaztambide S, Soto A, Pico A, del Pozo C, et al., on behalf of all REA participants. Características clínicas de los pacientes tratados con Pegvisomant en el registro español de acromegalía (REA). En: Congreso SEEN. 2011.
24. Roset M, Merino-Montero S, Luque-Ramírez M, Webb SM, López-Mondéjar P, Salinas I, et al., Spanish group of the OASIS study. Cost of clinical management of acromegaly in Spain. *Clin Drug Investig.* 2012;32:235–45.