

Concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad de la acromegalia. La epidemiología de la acromegalia en España

M.C. ARROYO^a, A. MESTRÓN^b Y S.M. WEBB^a

^aServicio de Endocrinología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Dos de Maig. Barcelona. España.

El Registro Español de Acromegalia fue establecido por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en 1997; en 2004 incluía datos sobre 1.219 pacientes.

La prevalencia varió entre ningún caso comunicado (en las regiones de Aragón, La Rioja y Asturias) y 76 en el País Vasco, con una prevalencia media en las zonas con algún caso comunicado de 36 casos por millón de habitantes. Se comprobó una predominancia de mujeres (60,8%) y una edad media en el momento del diagnóstico de 45 años. El 81% de los pacientes fue operado, el 45% irradiado y el 65% tratado con fármacos (análogos de la somatostatina en el 68,5% y agonistas dopaminérgicos en el 31,4%). Llama la atención el bajo índice de curaciones postoperatorias (40,3%), con grandes oscilaciones (entre el 65% y ninguna curación), lo que obliga a plantear la conveniencia de concentrar la cirugía de estos pacientes en centros con experiencia. La morbilidad comunicada es alta: el 39,1% presenta hipertensión arterial, el 30% diabetes mellitus, el 13% síndrome de apnea obstructiva del sueño, el 9,5% pólipos de colon (aunque sólo la mitad recibió colonoscopia), el 1,2% cáncer colorrectal, el 3,1% de las mujeres cáncer de mama y el 0,4% cáncer de pulmón. Se observó una mayor mortalidad en los pacientes en los que nunca se había obtenido una cifra normal de hormona del crecimiento o de factor del crecimiento similar a la insulina tipo I, y la causa más frecuente de fallecimiento fue cardiovascular (39,4%); la edad media en el momento de la muerte fue de 60 años. El reto actual es completar el Registro Español de Acromegalia con los pacientes diagnosticados pero no registrados todavía, así como actualizar los datos evolutivos de los ya comunicados, para lo que se solicita la colaboración de todos los endocrinólogos de España.

Palabras clave: Acromegalia. Epidemiología. Mortalidad. Morbilidad.

ABSTRACT

The Spanish acromegaly registry (REA) was established in 1997 by the Spanish Society for Endocrinology and Nutrition; in 2004 data on 1219 patients were included. The prevalence varied between no reported case (in the regions of Aragón,

La Rioja and Asturias) and 76 in Euskadi, with a mean prevalence in those regions with reported cases of 36 cases per million inhabitants. A female predominance was observed (60.8%), and a mean age at diagnosis of 45 years. 81% of the patients were operated, 45% irradiated and 65% medically treated (with somatostatin analogs in 68.5% and dopaminergic agonists in 31.4%). The low postoperative cure rate is striking (40.3%), with large oscillations (between 65% and no cure), and raises the question of the convenience of concentrating surgery in those experienced centres. Reported morbidity is high: 39.1% present high blood pressure, 30% diabetes mellitus, 13% obstructive sleep apnea syndrome, 9.5% colon polyps (even though only half the patients underwent colonoscopy), 1.2% colorectal cancer, 3.1% of the women breast cancer and 0.4% lung cancer. Greater mortality was observed in those patients in whom no normal GH or IGF-I had ever been reported, most frequently due to a cardiovascular cause (39.4%); the mean age of death was 60 years. The current challenge is to complete REA with those diagnosed patients but not registered yet, as well as to update the follow-up data in those already registered, for which purpose the collaboration of all the endocrinologists in Spain is required.

Key words: Acromegaly. Epidemiology. Mortality. Morbidity.

CONCEPTO

El término *acromegalia* deriva del griego *acros* (extremo) y *megas* (grande), y es la expresión clínica de la secreción crónica excesiva de hormona del crecimiento (GH)¹. Se caracteriza por cambios somáticos progresivos y manifestaciones clínicas sistémicas. Los pacientes presentan rasgos faciales toscos, exagerado crecimiento de manos y pies e hipertrofia de tejidos blandos. También es frecuente que aquejen hiperhidrosis, osteoartritis, síndrome del túnel carpiano bilateral, astenia, alteraciones visuales, síndrome de la apnea del sueño y anomalías reproductivas.

EPIDEMIOLOGÍA

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de 3-4 casos por millón de habitantes (cpm) y con una prevalencia global estimada entre 38 y 69 cpm, según las distintas series²⁻⁷, y hasta de 120 cpm en un reciente estudio realizado en Finlandia⁸.

En 1997, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición impulsó la creación del Registro Español de Acromegalia

Correspondencia: Dra. S.M. Webb.
Servicio de Endocrinología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: swebb@santpau.es

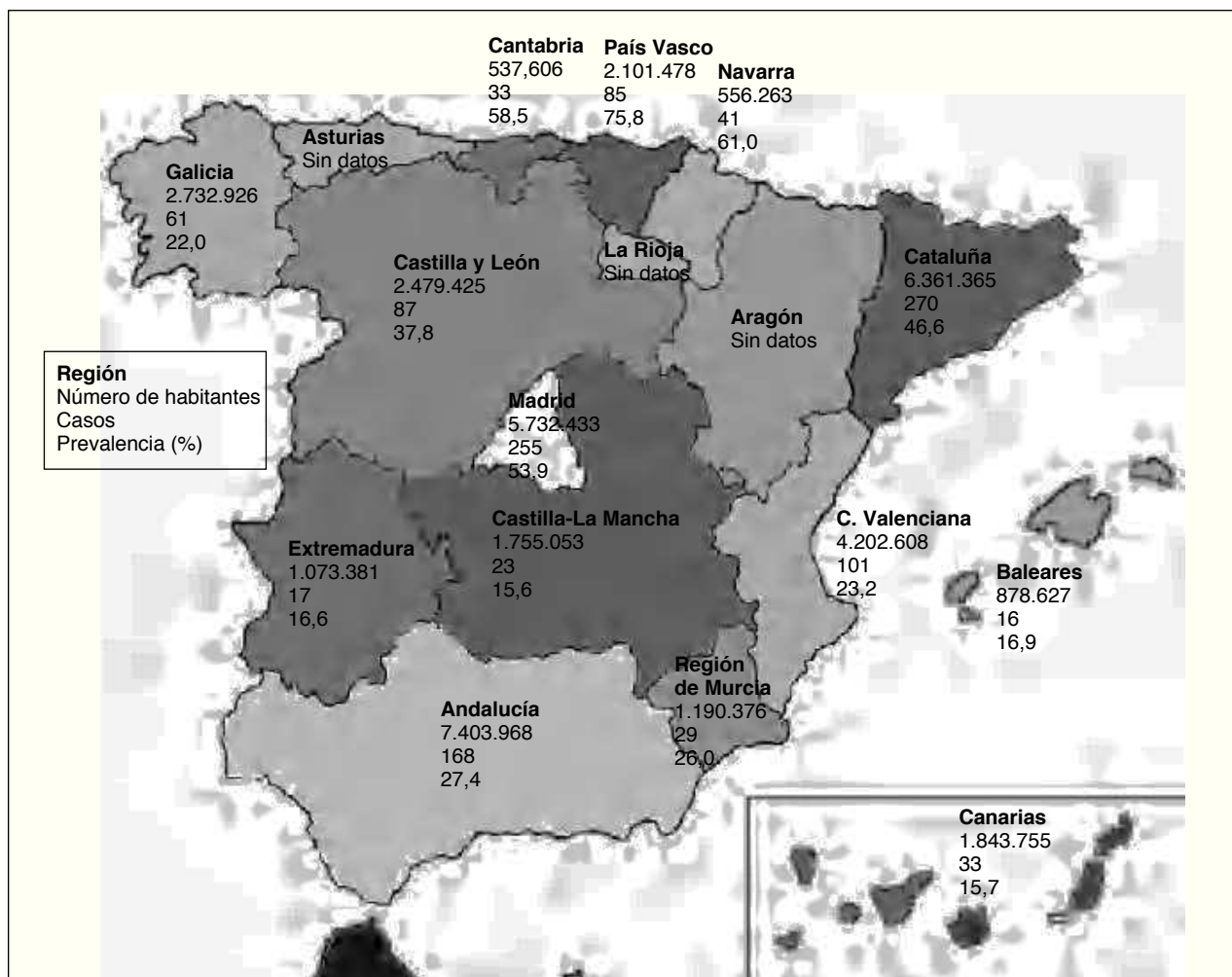


Fig. 1. Prevalencia de la acromegalia en España.

(REA). Gracias a la colaboración de numerosos endocrinólogos de distintos centros de España, en la actualidad se dispone de una base de datos de 1.219 pacientes⁹. Como en cualquier registro, no es posible conocer cuántos casos no han sido comunicados, por lo que los datos disponibles, en cualquier caso, son una cifra mínima aproximada de la realidad.

La prevalencia en España es de 36 cpm, aunque con variaciones entre las distintas comunidades autónomas (fig. 1). Estas diferencias regionales probablemente se deban al distinto grado de comunicación de los casos y la existencia de hospitales de referencia que atienden a pacientes precedentes de otras zonas geográficas para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento, más que a diferencias regionales reales. Un ejemplo de ello es la aparente mayor prevalencia en comunidades como el País Vasco, Navarra, Madrid, Cataluña y Cantabria (entre 46 y 75 cpm), donde confluyen la presencia de centros de referencia y un mayor registro de pacientes por parte de los endocrinólogos⁹.

La edad media en el diagnóstico en el REA es de 45 años, similar a la de series previas de otros países (41 y 48 años)^{3,8,10,11}. Se observa una mayor prevalencia en mujeres (60,8%), como se había descrito previamente en el País Vasco ($n = 74$; 65% mujeres)⁴ y en un reciente estudio procedente de la región inglesa de West Midlands ($n = 419$; 57,5% mujeres)¹¹. Estos datos contrastan con los publicados

por Beauregard et al¹⁰, que encuentran un predominio de varones (58%).

La causa más común de acromegalia es el tumor hipofisario, que fue registrado en un 98% de los pacientes (macroadenoma en el 70,4% y microadenoma en el 26%; en < 1% no se indicó el tamaño del tumor). En el 0,7% de los casos, la etiología fue la secreción ectópica de hormona liberadora de GH (GH-RH) y en el 1,3% no se indicó la causa.

Con respecto a la presentación clínica, se observó acromegalia en el 97,3% de los pacientes y gigantismo en 2,2% (en el 0,5% no fue especificada). Retrospectivamente, el paciente refería una demora de unos 5 años en el diagnóstico tras los primeros síntomas (fig. 2).

Tras el diagnóstico, en el 81% de los pacientes se realizó al menos una vez una intervención quirúrgica; la vía transfenoidal fue la más utilizada. Solamente una minoría (1,5%) requirió una tercera y hasta una cuarta intervención (0,4%), cuya vía de acceso más frecuente fue la vía transcranial. Se utilizó radioterapia en el 45% de los pacientes (convencional en el 92,7%, estereotáxica fraccionada en el 5% y radiocirugía en el 1,7%); en el 0,6% no se precisó la técnica utilizada.

Se empleó tratamiento farmacológico en el 65% de los casos: los análogos de la somatostatina (68,3%) y los agonistas dopaminérgicos (31,4%) se utilizaron especialmente en los

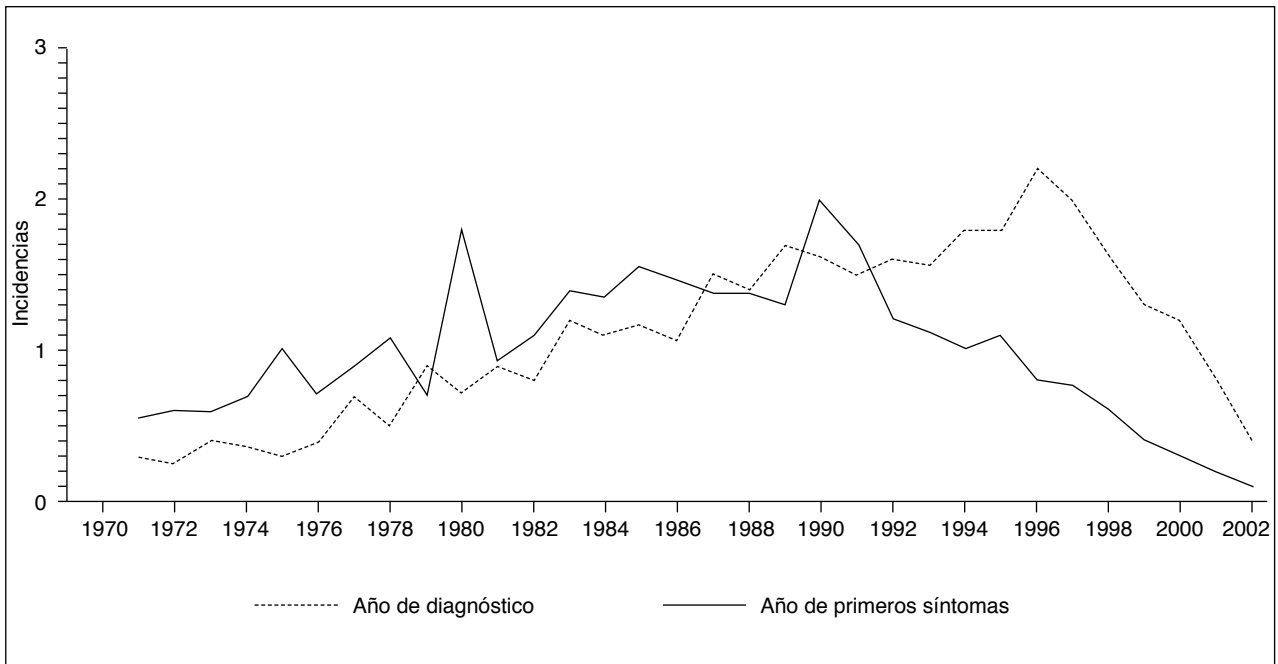


Fig. 2. Incidencia de acromegalia desde 1970. El Registro Español de Acromegalia se inició en 1997 y coincide con la mayor incidencia (1,8); los primeros síntomas fueron referidos por los pacientes tras haberse presentado unos 5 años antes del diagnóstico (línea continua).

pacientes tratados antes de 1990. Después de esta fecha, la elección del tratamiento farmacológico aumentó de un 25 a un 75%. Desde 1994, la disponibilidad de lanreótida y, posteriormente, de octreótida-LAR en España explica este incremento y, tal vez, el descenso en el uso de la radioterapia.

Criterios de curación

Actualmente, y por consenso, se consideran como criterios de curación en la acromegalia: las concentraciones séricas normales de IGF-I (de acuerdo con la edad y el sexo) y los valores de GH < 1 µg/l durante el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG)¹².

Sin embargo, en 1997, cuando se desarrolló la base de datos de REA, se acordaron los siguientes criterios de curación: GH tras SOG ≤ 2 ng/ml (µg/l) e IGF-I normal, de acuerdo con la edad y el sexo. No obstante, si el paciente presentaba uno solo de estos datos (por pérdida del otro) o una valor basal de GH < 2 ng/ml, también era incluido en el grupo de curados.

Sólo un 40,3% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente presentó criterios de curación. Aunque es una proporción menor que la descrita en las series procedentes de centros neuroquirúrgicos experimentados^{10,13-19}, probablemente sea más cercana a la que se obtiene la práctica clínica, debido quizá a que los centros con una menor experiencia raras

veces publican sus resultados²⁰⁻²². Así, se comprobaron grandes diferencias entre los distintos hospitales, de manera que en 3 centros de referencia en los que se atendió al 21,2% del total de pacientes, los índices de curación fueron del 57,8-65,4%, con una disminución de hasta un 0% en otros. Esto lleva a considerar la conveniencia de concentrar el tratamiento quirúrgico de estos pacientes en los centros con mayor probabilidad de cura, por motivos tanto deontológicos como de economía de la salud.

En cuanto a los pacientes que recibieron radioterapia, el 28,2% fue considerado como curado.

MORBIMORTALIDAD

La acromegalia activa comporta un aumento de la morbi-mortalidad en relación con la de la población general^{1,23,24}.

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en la acromegalia es elevada y se considera uno de los factores pronósticos de mortalidad. Está presente en aproximadamente el 35% de los pacientes, pero varía entre un 18 y un 60%²⁵ como resultado de los distintos criterios usados para definir la HTA, así como de la falta de ajuste a la edad, al sexo y a la etnicidad. Su prevalencia es mayor en pacientes con una enfermedad más activa que en los acromegálicos controlados y que en la población normal⁵. En el REA se detectó HTA en el 39,1% de los casos.

TABLA 1. Cáncer en pacientes con acromegalia

	Colorrectal	Mama	Pulmón
Orme (1998)	16/1.239 (1,3%)	14/1.239 (1,1%)	6/1.239 (0,5%)
Ron (1991)	14/1.041 (1,3%)	NR	22/1.041 (2,1%)
Nabarro (1987)	2/256 (0,8%)	11/256 (4,3%)	3/256 (1,1%)
Popovic (1998)	2/220 (1%)	4/220 (2%)	NR
REA 2003	13/1.214 (1,1%)	22/732 (3%)	5/1.214 (0,4%)

La diabetes mellitus es también más prevalente en los pacientes con acromegalia que en la población general. Oscila entre el 19 y el 56% en las diferentes series^{31,32}. En el registro español, el 30% de los ingresados es diabético, una prevalencia mayor que la descrita en Nueva Zelanda (20%)⁵ y menor que la de Canadá (40%)¹⁰.

El síndrome de la apnea obstructiva del sueño afecta al 67-75% de los pacientes acromegálicos estudiados prospectivamente²⁶, aunque en España sólo se comunicó en un 13%. Esta aparente menor prevalencia refleja, quizá, la escasa conciencia de muchos médicos acerca de este problema al no indagar sobre él ni explorar de manera específica a sus pacientes.

El aumento del riesgo de cáncer en estos pacientes ha sido ampliamente debatido²⁷⁻²⁹. Aunque no parece que el exceso de GH comporte una mayor prevalencia de neoplasias, la presencia de ambos procesos en un individuo implica un aumento de la mortalidad global y por cáncer. Si las concentraciones de GH postratamiento alcanzan una cifra $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$, esta mortalidad elevada desaparece^{23,28}.

La presencia de pólipos colónicos, lesiones potencialmente premalignas, está aumentada en la población acromegálica²⁷. En series prospectivas en las que se realizó una pancolonoscopia a los pacientes, la prevalencia fue del 9-40%^{27,28}. En España fue del 9,5% y, sin duda, refleja el hecho de que sólo la mitad de los pacientes incluidos en el REA fue explorada mediante colonoscopia.

El cáncer colorrectal se presenta en el 1% de los pacientes. En España, su prevalencia fue similar (1,2%), al igual que para el cáncer de mama (3,1%) y el cáncer de pulmón (0,4%)^{1,29} (tabla 1).

Los pacientes que recibieron tratamiento con análogos de la somatostatina presentaron con más frecuencia diabetes mellitus (42%), colelitiasis (15,5%), síndrome de la apnea obstructiva del sueño (16,3%) y pólipos colónicos (13,9%). Más que un efecto de estos fármacos, probablemente se deba a la mayor actividad de la enfermedad, que obliga a iniciar tratamiento médico.

En varios estudios epidemiológicos retrospectivos se ha demostrado que la mortalidad en los pacientes con acromegalia es 2-3 veces mayor que en la población control de igual edad y sexo^{7,10,11,15,23,29}.

La edad media de muerte en España fue de 60 años, similar a la de Nueva Zelanda (61 años)⁵ pero mayor que la de Canadá (41 años)¹⁰.

Diversos análisis muestran que aproximadamente el 60% de los pacientes acromegálicos muere por enfermedad cardiovascular, un 25% por enfermedad respiratoria y un 15% por otras enfermedades^{1,4,15,23,24}. Las causas de fallecimiento de los pacientes acromegálicos españoles fueron similares a las comunicadas en un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido¹, donde se constató que la principal causa era

cardiovascular, con un 36,6% (similar a la del registro español, del 39,4%), seguida por el cáncer con un 22,7%, también comparable al 23,7% de nuestro registro (tabla 2).

En conclusión, gracias a la creación del REA, hoy día disponemos de datos que nos aproximan a la realidad de la acromegalia en España. La importancia del diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno en centros especializados con altos índices de curación, la disponibilidad de nuevos tratamientos farmacológicos, el conocimiento de la comorbilidad que produce y su repercusión en la calidad de vida de estos pacientes, junto con el conocimiento de la mortalidad que comporta a edades tempranas, obliga a plantear el abordaje diagnóstico y terapéutico de la acromegalia de una manera más agresiva y basada en evidencias propias. El mayor reto actual es conseguir completar el registro con los pacientes diagnosticados cuyos médicos responsables todavía no los ha registrado en el REA, así como actualizar los datos de los pacientes ya registrados, con el fin de ampliar los datos sobre morbilidad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2730-4.
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fanning T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990;59:55-62.
- Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223:327-5.
- Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vázquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:181-7.
- Holdaway IM, Rajsoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2:29-41.
- Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2000;7:29-36.
- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol.* 1980;12:71-9.
- Kauppinen-Markelin RM, Niskanen L, Voutilainen E, Salmela P, Ebeling T, Salmi J, et al. Treatment of acromegaly in Finland: a national survey. Budapest: Proceedings of the 34th International Symposium on GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism; 2002, abstract F4.
- Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide 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.
- Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2003;58:86-91.
- Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Endocrinol Metabol.* 2004;89:1616-7.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria of cure of acromegaly. A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:526-9.

TABLA 2. Mortalidad y actividad de la enfermedad (N)

Causa	GH basal < 2 ng/ml*	GH basal > 2 ng/ml	GH-SOG < 2 ng/ml*	GH-SOG > 2 ng/ml	IGF-I normal*	No IGF-I normal
Desconocida	3	15	2	16	4	14
Cardiovascular	1	14	3	12	2	13
Cerebrovascular	0	5	1	4	1	4
Respiratoria	0	3	0	3	0	3
Cáncer	0	9	2	7	4	5
Otras	1	5	0	6	4	2
Total	5	51	8	48	15	41

La mortalidad fue mayor si nunca se había registrado una IGF-I ($p = 0,001$) o GH (basal o tras SOG; $p < 0,001$) normales.

*GH basal o tras SOG < 2 ng/ml o IGF-I normal en al menos una ocasión.

GH: hormona de crecimiento; SOG: sobrecarga oral de glucosa; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

Acromegalia

13. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4054-8.
14. Osman IA, James RA, Chatterjee S, Mathias D, Kendall-Taylor P. Factors determining the long-term outcome of surgery for acromegaly. *Q J Med.* 1994;87:617-23.
15. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:407-13.
16. Swearingen B, Barker F, Katznelson L, Biller B, 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.
17. Pardo S, Albareda M, Webb S, Oliver B, Bartumeus F. Tratamiento quirúrgico: indicaciones y resultados. En: Webb SM, editor. *Acromegalia.* Barcelona: Acción Médica; 1998. p. 169-87.
18. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JAH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:561-7.
19. Lucas Morante T, García Uría J, Estrada J, Saucedo G, Cabello A, Alcañiz J, et al. Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long-acting somatostatin analogue SMS 201-996 before transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 1994;81:10-4.
20. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol.* 1995;43:517-22.
21. Yamada S, Aiba T, Takada K, Ozawa Y, Shimizu T, Sawano S, et al. Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly: preoperative and postoperative factors predicting outcome. *Clin Endocrinol.* 1996;45:291-8.
22. Lisset CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JR, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone secreting adenoma. *Clin Endocrinol.* 1998;49:653-7.
23. Gittoes NJ, Johnson AP, Sheppard MC, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly: the experience of a single surgeon. *Q J Med.* 1999;92:741-5.
24. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-9.
25. Bondanelli M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4:239-49.
26. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavazzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4:259-62.
27. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:2929-34.
28. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:2935-41.
29. Webb S, Casanueva FF, Was LAH. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5:21-5.
30. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Aurora S, Fraumeni JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68:1673-7.
31. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol.* 1998;49:441-5.
32. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol.* 1987;26:481-512.
33. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble G. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Endocrinol Metabol.* 2004;89:667-74.