

THE MEXICAN ACROMEGALY REGISTRY: **An in-depth analysis of the** **epidemiology of the disease**

Moisés Mercado A

UIM en Endocrinología Experimental, Hospital
de Especialidades, CMN S. XXI, IMSS, Centro
Neurológico, Centro Médico ABC

La acromegalia en México

- La mayoría de los pacientes son diagnosticados y tratados en instituciones públicas:
 - IMSS
 - ISSSTE
 - Secretaría de Salud
 - PEMEX
 - Hospital Militar
 - Centro Médico Naval
- Centralización de los casos
- Subdiagnóstico
- Heterogeneidad en el tratamiento, consecuencia de la variable disposición de recursos en las distintas instituciones

EPIACRO: CRONOLOGÍA

2004 y 2007: Consensos nacionales de acromegalia

Marzo 2009: Cuestionario de factibilidad y aval de la SMNE

Noviembre 2009: Diseño y creación de la base de datos

Enero 2010: Inicia registro en plantillas de Excel

Diciembre 2010: Primer reporte Epiacro en la Revista de la SMNE

Enero 2012: Creación de la base del sistema de registro en línea

Junio 2012: Segundo reporte Epiacro en la reunión anual de la ES

EPIACRO: Registro Mexicano de Acromegalia (18 centros participantes)

• Demographics

Registered patients:

- Total 1413
- Females: 837 (59.3%)
- Males: 575 (40.7%)
- Age at diagnosis: 42±13 years (7-80)
- Global prevalence 14.13 cases per million
- Time between onset of symptoms and diagnosis 5-17 years

Annual Meeting of the Endocrine Society, Houston, TX, June 2012

Epiacro 2015

- Per

- Cri
- des

- TO

-

-

- Eda

-

-

Apoyo económico:

NOVARTIS ONCOLOGÍA
México

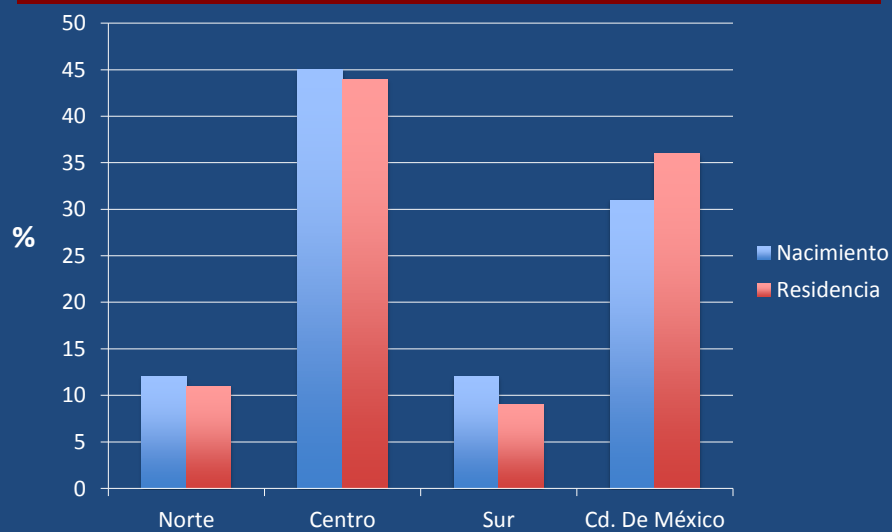
ada

Epiacro: Centros participantes

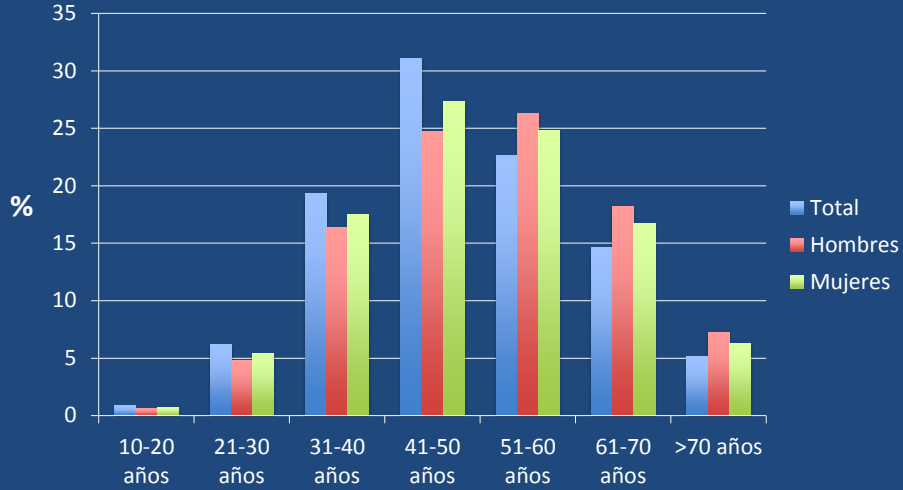
- Hospital de Especialidades , CMN S.XXI, IMSS
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, SS
- CMN 20 de Noviembre, ISSSTE
- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, SS
- Hospital General de México, SS
- Hospital de Especialidades, CMN la Raza
- Hospital Regional 110, IMSS, Guadalajara
- UMAE 189, IMSS, Veracruz
- Hospital Regional 16, Torreón, IMSS
- UMAE, Mérida, IMSS
- Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, SS
- UMAE 25, IMSS, Monterrey
- UMAE, IMSS, Puebla
- Hospital Regional 20, IMSS, Tijuana
- Hospital General de Zona 35, IMSS, Ciudad Juarez
- Hospital Regional I. Zaragoza, ISSSTE
- Hospital Regional 251, Metepec, IMSS
- Hospital Regional 1, Culiacán, IMSS
- Hospital Valentín Gómez Farías, Guadalajara, ISSSTE
- ISSEMYN, Toluca, SS
- Hospital Civil de Guadalajara, SS
- Centro Médico de Occidente, Guadalajara, IMSS



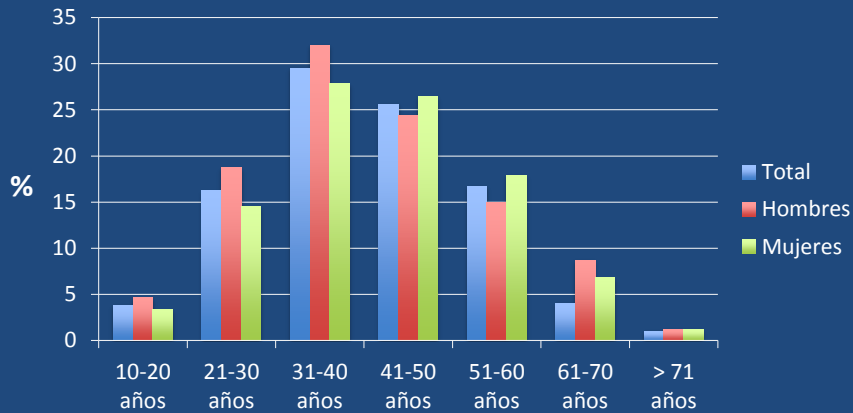
Epiacro: Distribución geográfica



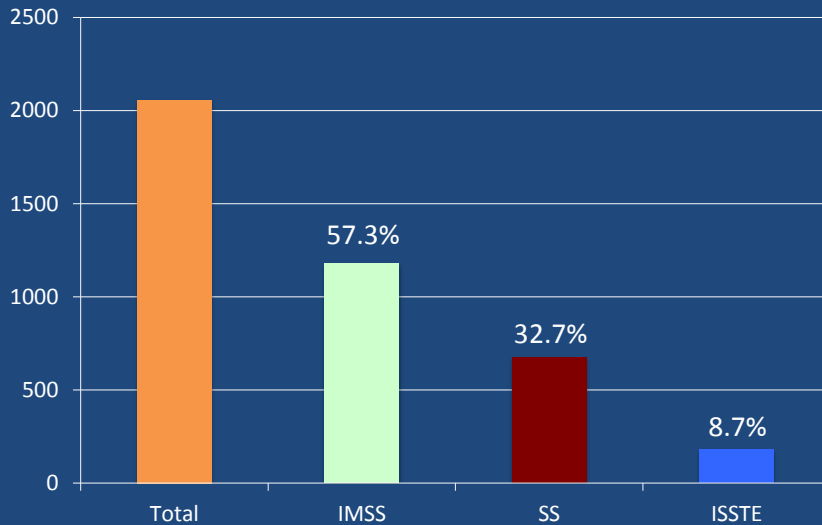
Epiacro: Distribución por edad al momento del registro



Epiacro: Distribución por edad al momento del diagnóstico



Epiacro: Distribución por institución



Epiacro 2105: Diferencias entre instituciones

	<u>IMSS</u>	<u>SS</u>	<u>ISSSTE</u>	<u>p</u>	
n	1154	673	179		
Edad Dx	43 ± 13	37.7 ± 38	41 ± 12	NS	
Edad Reg	50 ± 13.4	49.3 ± 14.3	54 ± 12.5	NS	
Hombres	38%	44%	38%	NS	
Mujeres		<u>IMSS</u>	<u>SS</u>	<u>ISSSTE</u>	<u>p</u>
GH basal		28.09 ± 63	33.6 ± 50.5	10.89 ± 11.3	NS
IGF-1 index		2.8 ± 1.38	2.5 ± 1.48	2.78 ± 1.4	NS
Macroad		48%	59%	69%	NS
Microad		19.2%	13.2%	24%	NS
Desconocido		32%	27%	7.2%	NS

Epiacro 2015: Síntomas y signos

- Crecimiento acral 90%
- Cefalea 63.3%
- Fatiga 47%
- Hiperhidrosis 43%
- Artralgias 43%
- Disestesias 32%
- Ronquido 31%
- Depresión 20%
- Alt menstruales 20%
- ↓ libido 20%
- Galactorrea 12%
- Disfunción eréctil 7%

- Anomalías visuales 29%
- Prognatismo 51%
- Diastema 49%
- Macroglosia 48%
- Acrocordones 24%
- Acantosis nigricans 23%
- Bocio 9%

Epiacro 2015: Comorbilidades

- Hipertensión arterial
 - 29%
- Intolerancia a la glucosa
 - 13%
- Diabetes mellitus
 - 27%
- Hipertrigliceridemia
 - 18%

- **DIABETES MELLITUS**
 - Mujeres 30.4%
 - Hombres 21.6%
 - p < 0.0001
- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**
 - Mujeres 32.4%
 - Hombres 23.7%
 - P < 0.0001

Epiacro 2015: Relación entre los niveles de GH e IGF-1 y co-morbilidades metabólicas y vasculares

	N	GH (ng/mL) Mean ± SEM	IGF-1 (x ULN) Mean ± SEM
Normal glucose metabolism	400	11.37 ± 1.05	2.45 ± 1.02
Glucose intolerance	199	12.08 ± 1.08	2.43 ± 1.03
Impaired fasting glucose	157	11.35 ± 1.09	2.57 ± 1.03
Diabetes mellitus	324	13.59 ± 1.06*	2.69 ± 1.02**
Hypertension	298	12.67 ± 1.06	2.53 ± 1.06

*p=0.043 (vs. normal glucose)

**p=0.29 (vs. normal glucose)

Epiacro 2015: Relación entre los niveles de GH e IGF-1 y co-morbilidades metabólicas y vasculares

Multivariate analysis

Adjusted by:	DM2		HTA	
	OR (95%CI)	"p"	OR (95%CI)	"p"
Age (years)	1.031 (1.018-1.045)	0.000	1.041 (1.027-1.055)	0.000
Gender (woman)	1.602 (1.170-2.194)	0.003	0.560 (0.414-0.758)	0.000
IGF-1 (x ULN)	1.421 (1.006-2.007)	0.046	0.960 (0.679-1.357)	0.817
GH	1.09 (0.957-1.248)	0.191	1.062 (0.931-1.212)	0.372
Diabetes	---		1.497 (1.091-2.056)	0.013
Hypertension	1.48 (1.082-2.041)	0.014	---	

Epiacro 2015

Bioquímica

- GH basal 100%
- GH basal + post gluc 75%
- GH basal + post gluc + IGF-1 70%
- IGF-1 10%
- GH basal 28 ± 56 ng/mL
- GH post glucosa 27 ± 70 ng/mL
- IGF-1 708 ± 290 ng/mL
- IGF-1 x LSN 2.7 ± 1.4

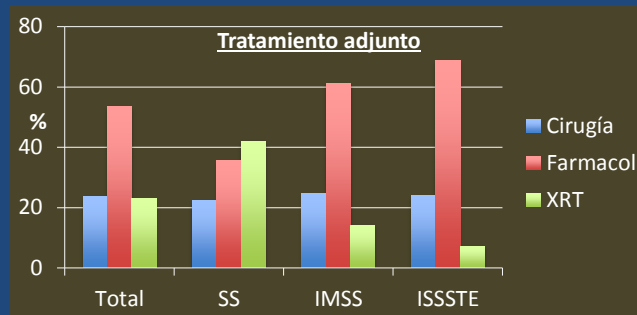
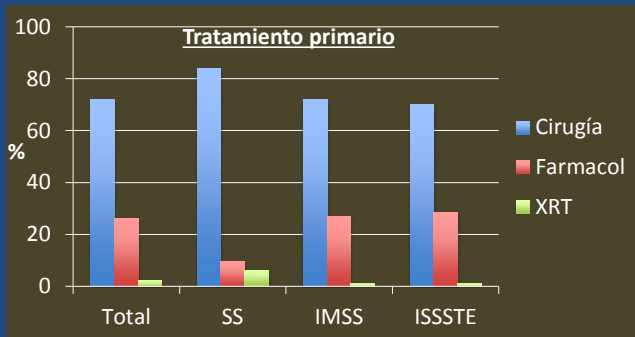
Tamaño tumoral

- N=1524
- Microadenomas 388 (26%)
- Macroadenomas 1136 (74%)
 - Intraselar 38%
 - Supraselar 32%
 - Paraselar 19%
 - Infraselar 11%

Epiacro 2015

	<u>Tratamiento primario</u>			<u>Tratamiento adjunto</u>		
	<u>Cirugía</u>	<u>Farmacol</u>	<u>XRT</u>	<u>Cirugía</u>	<u>Farmacol</u>	<u>XRT</u>
IMSS	65.5%	33.6%	0.76%	25.3%	59%	15.6%
SS	84%	9.8%	6.2%	22.3%	35.6%	42%
ISSSTE	70.2%	28.5%	1.1%	24%	68.7%	7.2%
Total	72%	26%	2.4%	23.7%	53.4%	23%

- Cirugía hipofisaria:
 - 85% transesfenoidal
- Tratamiento farmacológico:
 - En la SS predomina CBG
 - EN el IMSS y el ISSSTE predomina AS
- Radioterapia:
 - En su mayoría conformal fraccionada con LINAC

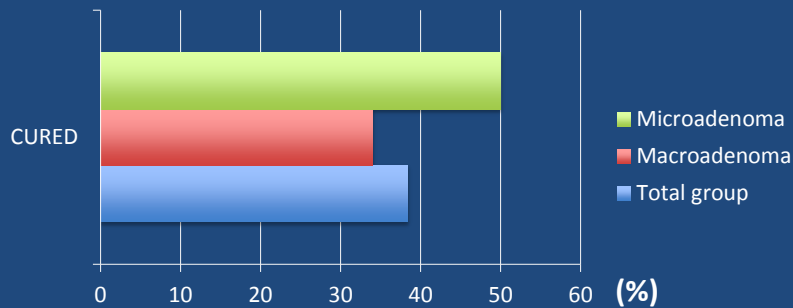


Epiaero 2015: Desenlace terapéutico

- Tratamiento quirúrgico
 - Información disponible en 500 pacientes
 - Hombres 162 (32.4%)
 - Mujeres 338 (67.6%)
 - Seguimiento PO (años):
 - Promedio 3.26 ± 3.2
 - Mediana 2 (0.5-15)
 - **Criterio de curación:**
 - **nGH < 1 ng/mL más IGF-1 < 1.2 x ULN**

Epiacro 2015 Desenlace del tratamiento quirúrgico

	<u>Grupo total</u> <u>N=500</u>	<u>Macroadenoma</u> <u>N=367</u>	<u>Microadenoma</u> <u>N=133</u>	<u>p</u>
Curados	192 (38.4%)	125 (34%)	67 (50%)	0.004
Activos	233 (46.6%)	191 (52%)	42 (32%)	0.004
GH ↑	16 (3.4%)	9 (2.6%)	7 (5.4%)	0.28
IGF-1 ↑	59 (11.8%)	42 (10.8%)	17 (11.7%)	0.87

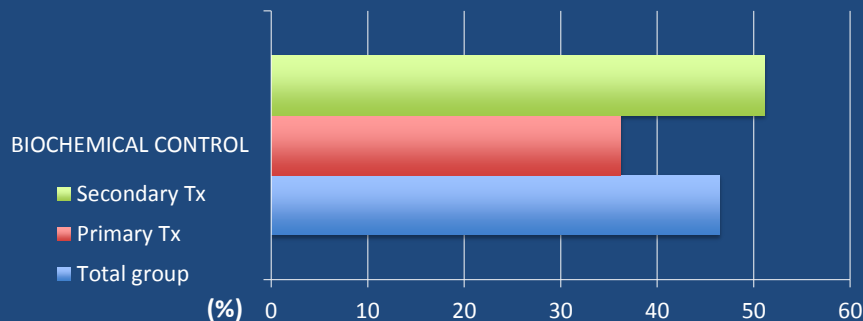


Epiacro 2015 Desenlace del tratamiento farmacológico

- Información en 187 pacientes
 - Monoterapia con SSA
 - No XRT
 - Hombres 67 (35.8%)
 - Mujeres 120 (64.1%)
 - Macroad. 135 (72.2%)
 - Microad. 52 (27.8%)
 - Tx primario 58 (31%)
 - Tx secundario 129 (69%)
- Octreotide LAR (80%)
 - 20-30 mg c/4-10 semanas
- Lanreotide autogel (20%)
 - 90-120 mg c/4 semanas
- Duración (años)
 - Promedio 2.8 ± 2.1
 - Mediana 2 (0.5-15)
- Control bioquímico=
 - GH < 2.5 ng/mL MÁS IGF-1 < 1.2 x ULN

Epiacro 2015 Desenlace del tratamiento farmacológico

	<u>Grupo total</u> N=187	<u>Tx primario</u> N=58	<u>Tx secundario</u> N=129	<u>p</u>
GH < 2.5 ng/mL	121 (64.7%)	33 (56.9%)	88 (68.2%)	0.18
IGF-1 < 1.2xULN	93 (49.7%)	24 (41.3%)	68 (52.7%)	0.2
Ambos	87 (46.5%)	21 (36.2%)	66 (51.1%)	0.08



Registros de acromegalia

- AcroBel, Bélgica
 - Bex, et al. EJE 2007;157:394
 - T’Sjoen, et al. EJE 2007;157:411
 - Alexopolou, et al. JCEM 2008;93:1324
- REA, Registro Español de Acromegalia
 - Mestron, et al. EJE 2004;151:439
 - Sesmilo, et al. Pituitary 2013;16:115
- Registro Alemán de Acromegalia
 - Reincke, et al. Exp Clin Endocrinol Diab 2006;114:498
 - Petersenn, et al. EJE 2008;159:525
 - Petersenn, et al. Clin Endocrinol 2009;71:400
- Registro Italiano de Acromegalia
 - Arosio, et al. EJE 2012;167:189

Demografía comparativa entre distintos registros de acromegalia

<u>Registro</u>	<u>Periodo Reg</u> <u>Fecha Dx</u>	<u>Número</u> <u>% Mujeres</u>	<u>Población del</u> <u>país (millones)</u>	<u>Prevalencia</u> <u>(casos x mill)</u>
AcroBel	2000-2004 <1980-2004	418 49%	11	38
REA	1997-2004 <1980-2004	1658 61%	46.4	35.7
Alemán	2000-2004 <1990-2004	1543 57%	80.8	19
Italiano	2000-2008 >1990-2008	1512 58.5%	60.7	25
Epiacro	2009-2015 >1990-2015	2057 59%	119	18

Comorbilidades entre los distintos registros de acromegalia

<u>Registro</u>	<u>Edad (años)</u>	<u>Hipertensión</u>	<u>Diabetes</u>	<u>Cáncer</u>
AcroBel	H: 42 (8-81) M: 46 (17-80)	39.4%	25.3%	10.5%
REA	H: 45.5 (35-55) M: 45.5 (35-55)	39%	37%	7.5%
Alemán	H: 47 (15-86) M: 41 (8-78)			
Italiano	H: 43 ± 13 M: 47 ± 13	33%	16.2%	---
Epiacro	H: 40 ± 13 M: 42 ± 30	29%	27%	6%

Tratamiento en los distintos registros de acromegalia

Registro	Tratamiento Primario			Tratamiento adjunto		
	Cirugía	Farmacol	XRT	Cirugía	Farmacol	XRT
Acrobel	68.4%	30.5%	37%	?	78%*	?
REA	54%	42.35%	0.9%	?	65%*	?
Alemán	58.9%	34%	1.4%	?	72%*	21.4%
Italiano	80%	17.7%	?	?	53%	23%
Epiacro	72%	26%	2.4%	23.7%	53.4%	23%

Desenlace quirúrgico en diferentes registros de acromegalia

REGISTRO N	CRITERIO	CURADOS	ACTIVOS	GH DISC.	IGF DISC.
AcroBel 142/418	GH < 2 ng/mL + IGF-1 z-score <2	50 (35.2%)	43 (30.2%)	18 (12.6%)	31 (21.8%)
REA 871/1219	nGH < 2 ng/mL + IGF-1 NL	351 (40.3%)	520 (59.7%)	----	----
Alemán 554/1485	GH < 2.5 ng/mL IGF-1 NL	372 (67.2%) 301 (54.3%)	----	----	----
Epiacro Tot. 500/2058	nGH < 1 ng/mL + IGF-1 < 1.2 x ULN	192 (38.4%)	233 (46.6%)	16 (3.4%)	59 (11.8%)
Epiacro Mac 367/500		125 (34%)	191 (52%)	9 (2.6%)	42 (10.8%)
Epiacro Mic 133/500		67 (50%)	42 (32%)	6 (5.4%)	17 (11.7%)

Desenlace farmacológico en los distintos registros de acromegalia

<u>Registro</u>	<u>Criterio</u>	<u>Trat. primario</u>	<u>Trat. adjunto</u>
Acrobel	GH < 2 ng/mL + IGF-1 normal	24%	37%
REA	GH < 2 ng/mL + IGF-1 normal	7.1%	33.4%
Alemán	GH < 2.5 ng/mL IGF-1 normal		36.3% 30.5%
Epiacro	GH < 2.5 ng/mL+ IGF-1 < 1.2 x LSN	36.2%	51.1%

Mortalidad entre los distintos registros de acromegalia

<u>Registro</u>	<u>Muertes/N total</u>	<u>SMR</u>	<u>95% CI</u>
Acrobel	28/418	1.39	0.96-2.03
REA	56/1658	Tasa cruda 3.3%	
Italiano	61/1512	1.13 (total) 1.93 (activos) 0.59 (control)	0.86-1.43 1.34-2.70 0.37-0.9)
Epiacro***	43/2057	0.47	0.33-0.61
HECMN	22/442	0.72 (total) 0.94 (activos) 0.46 (control)	0.41-1.03 0.43-1.44 0.087-0.83

Conclusiones

- El programa epidemiológico de acromegalia, *Epiacro* resume las tendencias en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en la práctica cotidiana
- La prevalencia de la acromegalia en México parece estar discretamente por abajo de lo reportado
 - Diferencias metodológicas
 - Subdiagnóstico
 - Subcaptura
- Se confirma una tendencia centralista en la atención de estos pacientes
- Si bien el tratamiento quirúrgico es la modalidad terapéutica primaria más frecuentemente utilizada, existen diferencias entre las distintas insituciones en la utilización de tratamientos adyuvantes como el farmacológico y la RT

Conclusiones

- Los resultados de la cirugía hipofisaria en México son comparables a aquellos reportados por otros registros europeos
- Los resultados de la terapia farmacológica son comparables a los reportados por registros europeos
- Programas como Epiacro permiten la identificación de aspectos del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que requieren ser modificados para el bien del paciente
- El futuro:
 - Actualizar la plataforma
 - Crear estrategias que permitan una captura más sencilla y eficiente de los datos
 - Incrementar el directorio de centros participantes

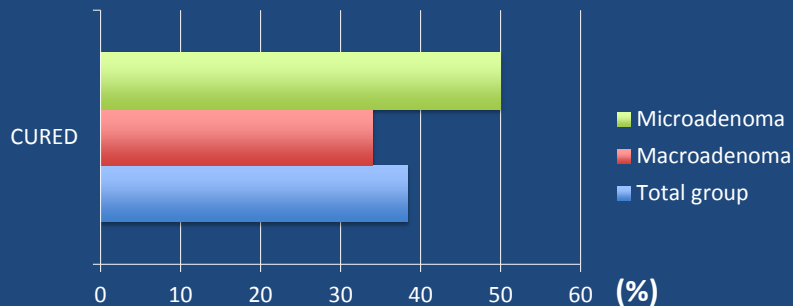


Mexican Acromegaly Registry (Epiacro) Therapeutic outcome

- Surgical treatment
 - Available in 500 patients
 - Males 162 (32.4%)
 - Females 338 (67.6%)
 - PO f/u (years):
 - Mean 3.26 ± 3.2
 - Median 2 (0.5-15)
 - **Cure criteria:**
 - **nGH < 1 ng/mL AND IGF-1 < 1.2 x ULN**

Mexican Acromegaly Registry (Epiacro) Surgical treatment outcome

	<u>Total group</u> <u>N=500</u>	<u>Macroadenoma</u> <u>N=367</u>	<u>Microadenoma</u> <u>N=133</u>	<u>p</u>
Cured	192 (38.4%)	125 (34%)	67 (50%)	0.004
Active	233 (46.6%)	191 (52%)	42 (32%)	0.004
GH ↑	16 (3.4%)	9 (2.6%)	7 (5.4%)	0.28
IGF-1 ↑	59 (11.8%)	42 (10.8%)	17 (11.7%)	0.87



Mexican Acromegaly Registry (Epiacro) Pharmacological treatment outcome

- Available in 187 patients
 - Monotherapy with SSA
 - No XRT
 - Males 67 (35.8%)
 - Females 120 (64.1%)
 - Macroad. 135 (72.2%)
 - Microad. 52 (27.8%)
 - Primary Tx 58 (31%)
 - Secondary Tx 129 (69%)
- Octreotide LAR (80%)
 - 20 mg q.4-10 weeks
- Lanreotide autogel (20%)
 - 90-120 mg q.4 weeks
- Tx duration
 - Mean 2.8 ± 2.1
 - Median 2 (0.5-15)
- Biochemical control=
 - GH < 2.5 ng/mL AND IGF-1 < 1.2 x ULN