



ORIGINAL

Epidemiología de la acromegalia en Ecuador

Enrique López Gavilanez^{a,*}, Kempis Guerrero Franco^a,
Narcisa Solórzano Zambrano^b, Manuel Navarro Chávez^b,
Camilo López Estrella^c, Luis Vaca Burbano^d y Eduardo Marriott Díaz^e

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Docente Policía Nacional N.º 2, Guayaquil, Ecuador

^b Servicio de Endocrinología, Hospital L. Vernaza, Guayaquil, Ecuador

^c Servicio de Endocrinología, Hospital TMC, Guayaquil, Ecuador

^d Servicio de Neurocirugía, Hospital Docente Policía Nacional N.º 2, Guayaquil, Ecuador

^e Servicio de Gastroenterología, Hospital TMC, Guayaquil, Ecuador

Recibido el 28 de diciembre de 2015; aceptado el 10 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Hipófisis;
Acromegalia;
Epidemiología;
Factor de
crecimiento
insulínico 1;
Hormona de
crecimiento

Resumen

Objetivos: Evaluar la epidemiología de la acromegalia en la ciudad de Guayaquil (Ecuador) y comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura.

Pacientes, material y métodos: Estudio de recolección de datos retrospectivos y prospectivos de todos los pacientes con acromegalia que acudieron a los consultorios de endocrinología de los 4 principales hospitales de la red pública de salud en la ciudad, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2014. Se registró la edad al diagnóstico, tiempo estimado de retraso en el diagnóstico, estudios de imagen de hipófisis, nivel basal de la hormona de crecimiento (GH), GH después de la sobrecarga oral de glucosa (SOG-GH) y concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1). Calculamos la incidencia y prevalencia de la enfermedad utilizando la información del censo de población y vivienda del año 2010.

Resultados: Se registraron 48 casos en el periodo de estudio, de los cuales 17 eran hombres (35,4%) y 31 mujeres (64,5%); relación M/H = 1,8:1. El promedio global de edad al diagnóstico fue $47,3 \pm 16,8$ años (rango 18 a 86). El tiempo de retraso en el diagnóstico fue $7,3 \pm 6,3$ años (rango 1 a 30). En los hombres el promedio de edad al diagnóstico fue de $47,9 \pm 18,2$ años y en las mujeres de $46,3 \pm 15,8$ años. El tiempo de retraso en el diagnóstico fue de $10,2 \pm 7,9$ y de $5,7 \pm 3,9$ años en hombres y mujeres, respectivamente. La prevalencia de acromegalia es 18,7 casos/millón habitantes y la incidencia es de 1,3 casos/millón personas/año.

Conclusiones: Existe predominio de la enfermedad en mujeres, se diagnostica en la cuarta década, con un retraso en el diagnóstico de alrededor de 8 años, que suele ser aún mayor en hombres. La incidencia y prevalencia son más bajas que las descritas en series internacionales. Existe subdiagnóstico y subregistro de la enfermedad en nuestro país.

© 2016 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enrique.lopezg57@hotmail.com (E. López Gavilanez).

KEYWORDS

Pituitary gland;
Acromegaly;
Epidemiology;
Insulin-like growth
factor 1;
Growth hormone

Epidemiology of acromegaly in Ecuador**Abstract**

Objectives: To assess the epidemiology of acromegaly in the city of Guayaquil, Ecuador, and to compare our results to those reported in the literature.

Patients, material and methods: An analysis was made of retrospective and prospective data from all patients with acromegaly attending endocrinology clinics at the 4 main hospitals of the public health network of Guayaquil from January 2000 to December 2014. Age at diagnosis, estimated delay in diagnosis, imaging studies of pituitary gland, basal growth hormone (GH) level, GH after an oral glucose tolerance test (OGTT-GH), and serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) were recorded. Incidence and prevalence of the disease were estimated using information from the 2010 census of population and housing.

Results: Forty-eight cases were recorded in the study period in 17 males (35.4%) and 31 females (64.5%); M/F ratio = 1.8:1. Mean age at diagnosis was 47.3 ± 16.8 years (range 18-86). Delay in diagnosis was 7.3 ± 6.3 years (range 1-30). Mean age at diagnosis was 47.9 ± 18.2 years in males and 46.3 ± 15.8 years in females. Delay in diagnosis was 10.2 ± 7.9 and 5.7 ± 3.9 years in males and females, respectively. Prevalence of acromegaly is 18.7 cases per million inhabitants, and incidence of acromegaly 1.3 cases per million people per year.

Conclusions: Acromegaly predominates in females, and is diagnosed in the fourth decade with a delay of approximately 8 years, usually even longer in males. Incidence and prevalence are lower than reported in international series. The disease is underdiagnosed and underreported in Ecuador.

© 2016 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente asociada a una morbilidad significativa y a una elevada tasa de mortalidad, debido a la hipersecreción prolongada de la hormona de crecimiento (GH) y la producción excesiva de factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) cuyo origen es en la gran mayoría de los casos un adenoma productor de GH¹⁻³.

En la literatura internacional se recogen diferentes cifras sobre la epidemiología de la acromegalia en poblaciones de distintas regiones y países. A finales de la década de los 90 en varios países de Europa se empezaron a crear registros nacionales de la enfermedad a fin de establecer sus características epidemiológicas y diseñar estrategias adecuadas para el diagnóstico y tratamiento. Los sistemas de registro de casos de acromegalia mejor organizados son los de España, Bélgica y Alemania⁴⁻⁶.

En América Latina, una iniciativa similar, el Programa Epidemiológico Nacional de Acromegalia Epiacro de México, ha proporcionado ya su primer informe sobre la epidemiología de esta enfermedad⁷.

En la mayoría de las series se describen cifras de prevalencia que varían entre 40 y 95 casos por millón de habitantes, con una prevalencia promedio estimada en alrededor de 69 casos por millón de habitantes^{4,6-17} (tabla 1). Sin embargo, estas cifras suelen variar según la región o país examinados. Por ejemplo, en México la prevalencia general es de 13 casos por millón de habitantes⁷.

En términos de casos nuevos diagnosticados, la acromegalia es una enfermedad infrecuente, con una incidencia estimada de alrededor de 3-4 casos por millón de habitantes¹⁴. En España la incidencia sería de 2,5 casos por millón por año^{6,12}.

En casi todas las series se observa un predominio de mujeres sobre hombres, excepto en el registro belga en el que la proporción descrita fue muy similar⁴. En el estudio Epiacro, la proporción de mujeres fue del 60%⁷. Los pacientes usualmente son diagnosticados entre la cuarta y la sexta décadas de la vida, y se observa un retraso en el tiempo estimado entre los síntomas y el diagnóstico clínico o bioquímico de entre 9 y 35 años^{3,16}.

En el Ecuador no existe un registro epidemiológico de casos con acromegalia. Este trabajo constituye el primer intento realizado para conocer las características

Tabla 1 Principales series que describen la epidemiología de la acromegalia

Autor(año)	Prevalencia ^a	Incidencia ^b
Alexander et al. (1980) ⁸	40	3
Bengtsson et al. (1988) ⁹	69	3,3
Ritchie et al. (1990) ¹⁷	63	4
Etxabe et al. (1993) ¹²	60	3,1
Holdaway et al. (1999) ¹⁴	60	3-4
Mestron et al. (2004) ⁶	36	2,1
Daly et al. (2005) ¹¹	36-69	-
Bex et al. (2007) ⁴	41	1,9
Cannavò et al. (2010) ¹⁰	97	-
Fernandez et al. (2010) ¹³	86	-
Acevedo et al. (2010) ⁷	13	-
Hong et al. (2013) ²⁸	-	3,9
Sesnilo (2013) ¹⁶	60	-

^a Casos por millón habitantes.

^b Casos por millón/personas/año.

epidemiológicas de la enfermedad en nuestro país. Para ello se realizó una búsqueda a nivel regional de casos de pacientes con diagnóstico de acromegalia (CIE10: E422) asistidos en alguno de los 4 principales hospitales de la red pública de salud en la ciudad de Guayaquil, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2014.

El objetivo de este estudio es evaluar la epidemiología de la acromegalia en Guayaquil, la ciudad más poblada del Ecuador¹⁸, y comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura internacional.

Participantes, materiales y métodos

Se realizó la recolección de datos retrospectivos y prospectivos de las visitas a las consultas de los servicios de endocrinología de los hospitales participantes dentro del período de estudio (2000-2014). Se registraron los siguientes datos de los pacientes: sexo, edad, edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico, pruebas bioquímicas realizadas para confirmar el diagnóstico clínico, estudios de imagen de hipófisis, anatomía patológica e inmunohistoquímica cuando estaban disponibles, los tratamientos realizados (médicos o quirúrgicos), comorbilidades asociadas y la presencia de recidivas o curación.

Se registraron los siguientes datos de laboratorio: hormona de crecimiento basal (GH), IGF-1 y nadir de GH tras una sobrecarga de glucosa oral de 75 g (SOG-GH), todos en el momento del diagnóstico. Las mediciones de GH e IGF (ambas por quimioluminiscencia) se realizaron en cada centro y se reportaron como normal, altas o bajas, según los valores de referencia local.

El diagnóstico bioquímico de acromegalia se estableció cuando el nadir de GH, tras una sobrecarga de 75 g de glucosa, fue mayor de 1 ng/mL, más una IGF-1 elevada para edad y sexo. El punto de corte utilizado para definir la acromegalia controlada se considera si la GH se reduce a <1 ng/mL después de SOG-GH y si los niveles de IGF-1 son normales para edad y sexo^{19,20}. Definimos recidiva de la enfermedad cuando se detecta GH al azar elevada, IGF-1 elevada (según edad y sexo) y GH tras SOG > 1 ng/mL²¹. La curación posquirúrgica es definida como GH < 1 ng/mL tras SOG, IGF-1 normal para edad y sexo, o ambos²⁰.

Se registró la clasificación del tumor hipofisario por su tamaño en micro- o macroadenoma y la extensión local de este, el tipo de tratamiento empleado (médico, quirúrgico, radioterapia) y si estaba disponible el tipo de tinción por histopatología. También se registró la interrupción del estudio debido a pérdidas durante el seguimiento o muerte.

Las comorbilidades que se evaluaron fueron: hipopituitarismo, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipertensión arterial sistémica, defectos del campo visual, bocio, neoplasias, cardiopatía isquémica, cálculos biliares, osteoartritis y apnea obstructiva del sueño.

Los expedientes que no contaron con todos los datos requeridos en el diseño del estudio únicamente se consideraron para el cálculo de prevalencia e incidencia, pero no para el análisis de las restantes variables.

El Comité de Ética del hospital de la Policía Nacional Guayaquil N.º 2, dio el consentimiento para realizar la recolección de los casos.

Tabla 2 Proyección de la población ecuatoriana, por años calendario, según cantones

Código	Nombre del cantón	2010	2014
901	Guayaquil	2.440.553	2.560.505

Fuente: Censo de población y vivienda del año 2010, INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador)¹⁸.

Para el cálculo de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, utilizamos la información del censo de población y vivienda del año 2010 proporcionada por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) del Ecuador¹⁸, y la proyección de la población ecuatoriana por años calendario, según cantones para el año 2014 (tabla 2). Según estos datos, Guayaquil, con un área de 345 km², tiene una población de 2.560.505 habitantes y representa el 15,7% de la población total del Ecuador²². El método utilizado para el cálculo de la prevalencia e incidencia es el descrito por Greenberg et al.²².

Resultados

Desde enero de 2000 hasta diciembre de 2014 se registraron 48 casos con el diagnóstico de acromegalia en la ciudad de Guayaquil, de los cuales 17 eran hombres (35,4%) y 31 mujeres (64,5%), con una relación M/H = 1,8:1. La edad media al diagnóstico fue de 47,3 ± 16,7 años (rango 18 a 86 años). Separamos los casos en grupos de edad al diagnóstico, por décadas desde <20 hasta los >80 años, y según el sexo (fig. 1). La mayor parte de nuestros pacientes tenían una edad al diagnóstico entre 30 y 49 años. Había un caso en edades extremas por debajo de 20 años y uno mayor de 80 años.

En todos los grupos de edad el número de pacientes mujeres es siempre superior al de los hombres y, curiosamente, en las edades extremas no se reportaron pacientes mujeres.

Observamos un tiempo promedio estimado entre los síntomas y el diagnóstico de 7,3 ± 6,3 años (rango entre 1 y 30 años). En los hombres la edad media de diagnóstico fue 47,8 ± 18,2 años (rango de 18 a 86) y en las mujeres 46,3 ± 15,8 años (rango de 18 a 75). En los hombres el tiempo promedio de retraso del diagnóstico fue 10,2 ± 7,9

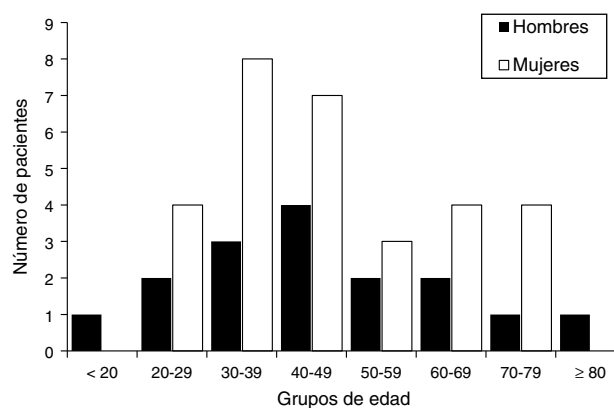


Figura 1 Distribución de pacientes acromegálicos según el sexo y grupo de edad al diagnóstico.

Tabla 3 Características demográficas, bioquímicas y radiológicas de los 33 casos de acromegalia de los que se dispone de información completa

Pcte n°	sexo	Edad al diagnóstico (años)	Retraso en el diagnóstico (años)	Diagnóstico bioquímico	Diagnóstico de imágenes RM	Tipo de tratamiento
1	M	28	4	SOG-GH + IGF1	Microadenoma	Cirugía (TFR)
2	M	42	9	SOG-GH	Macroadenoma	Cirugía (TFR)
3	F	29	9	SOG-GH	Macroadenoma	Cirugía (TFR)
4	F	18	4	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TFR)
5	F	26	10	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TFR)
6	F	36	1	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía + RT
7	F	54	ND	SOG-GH	Macroadenoma	ADP
8	F	63	2	SOG-GH	Microadenoma	Cirugía (TESF)
9	F	36	2	SOG-GH	nd	Cirugía
10	F	25	4	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TFR)
11	F	32	7	SOG-GH	Macroadenoma	Cirugía (TESF)
12	F	73	7	SOG-GH	nd	ND
13	F	27	1	SOG-GH	Macroadenoma	Cirugía + AST
14	F	47	17	SOG-GH + IGF1	Microadenoma	Cirugía (TESF) + AST
15	F	37	4	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST
16	F	63	11	IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TFR) + AST
17	M	26	4	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST
18	M	56	ND	SOG-GH + IGF1	ND	Cirugía (TESF) + AST
19	F	55	ND	SOG-GH + IGF1	ND	ND
20	F	45	6	IGF1	Macroadenoma	AST
21	M	46	10	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST
22	F	35	ND	ND	Macroadenoma	AST
23	M	72	30	SOG-GH + IGF1	Microadenoma	AST
24	F	49	8	SOG-GH + IGF1	Microadenoma	Cirugía (TESF)
25	M	39	10	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST
26	F	41	3	SOG-GH + IGF2	Microadenoma	Cirugía (TESF)
27	F	37	3	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF)
28	F	46	6	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST
29	F	32	3	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST
30	M	37	18	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TFR) + AST
31	M	67	10	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TFR) + SLAR
32	M	41	5	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST
33	M	18	2	SOG-GH + IGF1	Macroadenoma	Cirugía (TESF) + AST

ADP: agonistas dopaminérgicos; AST: análogos de la somatostatina; F: mujer; IGF1: factor de crecimiento insulínico 1; M: hombre; RT: radioterapia; SOG-GH: GH tras sobrecarga oral de glucosa; TEF: vía transesfenoidal; TTF: vía transfrontal.

años (rango de 2 a 30) y en las mujeres $5,7 \pm 3,9$ años (rango de 1 a 17).

La prevalencia calculada de acromegalia fue 18,7 casos por millón de habitantes, y la incidencia resultó ser de 1,3 casos por millón de habitantes por año.

El diagnóstico bioquímico de la enfermedad se realizó en todos los casos con las pruebas de GH basal, GH post-sobrecarga oral de glucosa e IGF-1. En casi todos los casos (84%) el estudio de imagen fue una resonancia magnética: se encontraron macroadenomas en el 69% y microadenomas en el 18% (solo en 4 casos no se registró el resultado de imágenes).

El 81% de los casos recibió tratamiento quirúrgico (abordaje frontotemporal o transesfenoidal), el 12% recibió tratamiento farmacológico (análogos de la somatostatina o agonistas dopaminérgicos) y el 39% tratamiento combinado (cirugía más fármacos). Un caso recibió radioterapia externa

convencional y en 2 casos no se registró el tratamiento recibido.

En 19 casos de 33 se documentó persistencia de la enfermedad (tasa de persistencia posquirúrgica del 57%), solo en un caso (microadenoma) se produjo la curación posquirúrgica (3%), y en 13 pacientes (39%) no disponíamos de esa información. Si se considera que solo disponíamos de datos evolutivos de 20 casos, la persistencia podría ascender hasta el 95%. El tiempo promedio de seguimiento en los casos con persistencia posquirúrgica fue de $8,7 \pm 10$ meses (rango de 1 a 36 meses).

En la [tabla 3](#) se presentan las características clínicas, demográficas, bioquímicas y radiológicas de 33 casos en los que estaba disponible toda la información. En 15 casos con diagnóstico bioquímico confirmado, no logramos obtener información sobre el estudio de imagen y los tratamientos realizados.

Discusión

En el Ecuador no hay registro epidemiológico de casos con acromegalia. Para nuestro conocimiento esta es la primera serie reportada en una muestra de población del Ecuador. En este trabajo se resumen los datos epidemiológicos más importantes de la acromegalia en la ciudad de Guayaquil, referentes a incidencia, prevalencia, distribución por sexo, edad al diagnóstico y tiempo de retraso en el diagnóstico.

En términos generales, la acromegalia es una enfermedad infrecuente según se describe en la mayoría de las principales series reportadas en la literatura internacional. En Europa, por ejemplo, la prevalencia oscila entre 40 y 95 casos por millón de habitantes, con una incidencia promedio estimada de alrededor de 3-4 casos por millón de habitantes/año^{3,9,12,14,17}. La prevalencia reportada en este estudio (18 casos por millón de habitantes) es menor que la reportada internacionalmente, lo cual nos indica que existe un nivel considerable de subdiagnóstico y que, probablemente, está infravalorada no solo por los casos no diagnosticados, sino también porque no están incluidos todos los acromegálicos atendidos en los distintos centros de la ciudad (y del país).

El predominio de la enfermedad en mujeres se ha demostrado en todas las series publicadas²³, y oscila entre el 51 y el 61%^{6,16,24-27}; únicamente el registro belga documenta una proporción similar de casos en hombres y mujeres (51/49%)⁴. La acromegalia se diagnostica con más frecuencia en la edad media de la vida y existe un gran retraso entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico^{2,3}. En España, la edad media al diagnóstico es 45 años¹⁶, con un tiempo estimado de síntomas previos al diagnóstico de 6 ± 6 años; en México es de 41,7 años⁷. En nuestra serie, se confirma el predominio de la acromegalia en mujeres (64,5%) con edad promedio al diagnóstico (47 años) y un tiempo estimado de síntomas previos al diagnóstico (7,29 ± 6,32 años) comparables. En cuanto a la incidencia, en general es más alta en las series internacionales (entre 3 y 4 casos/millón)^{4,6-9,12,14,15,17,28}, que en la nuestra, que fue de 1,3 casos/millón personas/año.

La cirugía por vía transesfenoidal está reconocida como el tratamiento primario de la acromegalia^{3,15,29}. En nuestra serie el principal tratamiento fue el quirúrgico realizado por vía transesfenoidal (81%), seguido (y en algunos casos precedido) por los análogos de la somatostatina (octreótida de liberación prolongada). En general, la tasa de curación quirúrgica observada es mucho menor (3%) que la de series quirúrgicas procedentes de otros centros de referencia, que oscila entre el 21 y el 95%^{20,23-25}, alcanzando según el estudio español REA un 38,4% en la última década⁶. Nosotros encontramos una tasa de persistencia del 57%, que podría ser muy superior, dada la gran pérdida de casos. Estos datos reflejan que los registros recogen pacientes de centros experimentados junto con otros procedentes de centros menos habituados a esta enfermedad.

Este primer análisis de los datos epidemiológicos de la acromegalia en el Ecuador arroja cifras muy similares a las descritas en otras series en cuanto a edad al diagnóstico, distribución por sexo y retraso en el tiempo del diagnóstico, e igualmente ocurre cuando evaluamos la proporción de micro- y macroadenomas; sin embargo, la incidencia y

prevalencia descritas en la literatura son más elevadas que las reportadas en nuestra serie.

El presente estudio tiene algunas fortalezas y varias limitaciones. Entre las primeras debemos resaltar que es el primero en recoger información epidemiológica de la acromegalia en nuestro país. Se realizó en la ciudad más poblada del Ecuador (15,7% de la población total) y en 4 hospitales de la red pública de salud que son centros de referencia de pacientes de todo el Ecuador. Por lo tanto, nos da una mejor aproximación a la realidad epidemiológica de la acromegalia en nuestro país. Además, en todos los hospitales participantes se podían realizar los estudios por imagen de resonancia magnética y las mediciones bioquímicas pertinentes, lo que asegura la confiabilidad de los datos recogidos para la confirmación del diagnóstico.

Entre las limitaciones y debilidades de este estudio, debemos señalar que no contó con la participación de todos los hospitales y clínicas privadas de la ciudad, lo que nos habría impedido descubrir un número adicional de casos. Sin embargo, estimamos que más del 90% de los pacientes con acromegalia son atendidos en los hospitales de la red de salud pública, por lo que nuestra cobertura sería casi total.

Es importante señalar también que en algunos casos el registro de datos de los pacientes es incompleto, en parte debido a la carencia de un buen sistema de registro de archivos en cada hospital. Esto nos imposibilita conocer la mortalidad por dificultades en el seguimiento de los casos. Además, no hay confirmación inmunohistoquímica del tumor en todos los casos (en algunos no se informa la anatomía patológica). Y, por último, no hay registro de las comorbilidades existentes en todos los casos. Esperamos que la ampliación y seguimiento del estudio permitan llenar estos vacíos en la información de nuestra serie.

La acromegalia en Guayaquil es una enfermedad subdiagnosticada. La incidencia y prevalencia que encontramos son bajas comparadas con la información descrita en series internacionales, por lo que asumimos que existe un subdiagnóstico y subregistro de la enfermedad en nuestro país. Estimamos que es necesario elaborar un sistema de registro nacional de pacientes con diagnóstico de acromegalia a fin de diseñar estrategias de salud adecuadas para el diagnóstico precoz y tratamientos especializados.

Conflicto de intereses

No existen conflicto de intereses financieros o personales con otras personas u organizaciones que pudieran influir la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119:3189-202.
2. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558-73.
3. López Gavilanez E. Acromegalia. Cambios en los criterios de diagnóstico y tendencias terapéuticas en los últimos 20 años. *Notimedica.* 2009;2:3-7.
4. Bex M1, 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.

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. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala 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.
7. Acevedo K, Aguilar-Pacheco PE, Arellano Montaña S, Bastidas-Adrián MY, Domínguez B, García AR, et al. Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa «Epiacro». *Endocrinol Nutr*. 2010;18:176–80.
8. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12:71–9.
9. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223:327–35.
10. Cannavò S1, Ferrà 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.
11. Daly AF, Petrossians P, Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *Endocrinol Invest*. 2005;28 11 Suppl International:67–9.
12. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: An epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993;16:181–7.
13. Fernandez A1, 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.
14. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2:29–41.
15. Reddy R, Hope S, Wass J. Acromegaly. *BMJ*. 2010;16:c4189.
16. Sesmilo G. Epidemiology of acromegaly in Spain. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:470–4.
17. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 1990;59:55–62.
18. [consultado 21 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda/> accesado 21 dic/2014
19. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho KS, et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:526–9.
20. Melmed A. S, Colao A, Barkan M, Molitch AB, Grossman D, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509–17.
21. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol Nutr*. 2013;60, 457.e1-457.e15.
22. Greenberg R.S, Daniels S.R, Glanders W.D. Medidas epidemiológicas. capítulo 2. En: *Medical epidemiology*, 3rd edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2001. (Versión traducida al español páginas 21-22; 3.ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, SA de CV; 2002).
23. Luque-Ramírez M, Carreño A, Álvarez Escolá 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.
24. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, del Pozo C, Blanco C, et al. Changes in acromegaly treatment over 4 decades in Spain: Analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013;16:115–21.
25. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, Strasburger CM, Lohmann FR, Quabbe HJ, 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.
26. 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.
27. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla 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.
28. Hong JW, Ku CR, Kim SH, Lee EJ. Characteristics of acromegaly in Korea with a literature review. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28:164–8.
29. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2035–41.

Separata de autor. Autorizado el uso a los autores del artículo.



© 2016 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Editado por:
Elsevier España, S.L.U.
(A member of Elsevier)
Avda. Josep Tarradellas, 20-30 1º planta
08029 Barcelona
Tel: 932000711
Fax: 932091136