

## La ciencia detrás de ACRODAT®

ACRODAT® es un producto sanitario de software interactivo concebido para ayudar a los médicos a evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con acromegalia. En este documento se ofrece una descripción general de los conceptos y fundamentos científicos en los que se basa ACRODAT®.

### 1. ¿Cuáles son los retos que plantea el tratamiento de la acromegalia?

---

A pesar de la disponibilidad de opciones de tratamiento multimodales para la acromegalia, lograr el control de esta enfermedad crónica es insuficiente en un número considerable de pacientes.<sup>1</sup> Además, el control de la enfermedad definido mediante la normalización de los valores bioquímicos no siempre coincide con los síntomas relacionados con la enfermedad o con la calidad de vida percibida por el paciente.<sup>2-4</sup>

Recientemente, varias guías de tratamiento han abordado los criterios de evaluación de la actividad de la enfermedad.<sup>5,6</sup> Según el consenso existente sobre el significado del concepto “curación”, el término “enfermedad activa” se define como 1) un nivel basal o al azar de hormona del crecimiento (GH)  $>1 \mu\text{g/l}$  y un nadir de GH después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa  $\geq 0,4 \mu\text{g/l}$ ; 2) un nivel elevado de factor insulínico de crecimiento tipo I (IGF-I) y 3) enfermedad clínicamente activa. No se proporciona una definición del término “enfermedad clínicamente activa”.<sup>7</sup>

Los niveles de GH e IGF-I son los parámetros bioquímicos fundamentales para evaluar la actividad de la enfermedad en la acromegalia, pero la variabilidad en los resultados de los ensayos y el amplio intervalo de lo que se consideran valores normales pueden limitar su valor predictivo en lo que respecta al control de la enfermedad.

Incluso cuando se logra un control de los valores bioquímicos, los pacientes pueden seguir experimentando síntomas específicos de la enfermedad, como inflamación de los tejidos blandos, transpiración y un empeoramiento general del estado de salud y de la calidad de vida.<sup>2-4</sup> Por lo tanto, la perspectiva que los propios pacientes tienen sobre su estado de salud puede ser una importante variable adicional para evaluar el nivel de actividad de la enfermedad y para tomar las decisiones clínicas adecuadas.

### 2. Desarrollo de la herramienta ACRODAT®: herramienta de medición de la actividad de la enfermedad en acromegalia

---

ACRODAT® utiliza cinco parámetros específicos de la acromegalia para evaluar la actividad de la enfermedad: IGF-I, tamaño del tumor, comorbilidades, síntomas y calidad de vida (consulte la sección 3). Estos parámetros fueron identificados por un panel de diez expertos en los campos de la endocrinología, neurocirugía y acromegalia después de un riguroso proceso de selección. El panel de expertos definió cada parámetro en tres niveles de gravedad (consulte la tabla 1):

- Nivel 1: el paciente está correctamente controlado.
- Nivel 2: el paciente muestra una leve actividad de la enfermedad, por lo que es preciso evaluar su estado de forma más exhaustiva.
- Nivel 3: el paciente muestra una actividad importante de la enfermedad que necesita intervención clínica.

**Tabla 1: Parámetros seleccionados y nivel de gravedad**

Parámetro	Niveles
IGF-I	<p>1: Niveles de IGF-I del paciente dentro de los límites normales.</p> <p>2: Niveles de IGF-I del paciente superiores al límite superior de la normalidad, pero no más de 1,2 veces el límite superior de la normalidad, o por debajo del límite inferior de la normalidad.</p> <p>3: Niveles de IGF-I del paciente muy elevados, equivalentes a más de 1,2 veces el límite superior de la normalidad.</p>
Estado del tumor	<p>1: Según la RMN más reciente, el tumor no es visible o no ha cambiado desde la RMN anterior.</p> <p>2: Según la RMN más reciente, se ha observado un ligero aumento del tamaño del tumor (<math>\leq 20\%</math>).</p> <p>3: Según la RMN más reciente, se ha observado un aumento clínicamente importante del tamaño del tumor (<math>&gt;20\%</math>) y/o de su agresividad respecto a la RMN anterior y/o un empeoramiento de la visión.</p>
Comorbilidades	<p>1: El paciente no tiene un diagnóstico de diabetes, no notifica síntomas de apnea del sueño y, en caso de padecer una enfermedad cardíaca, está bien controlada.</p> <p>2: El paciente tiene diabetes controlada mediante tratamiento, sin notificaciones concomitantes de síntomas de apnea del sueño y, en caso de padecer una enfermedad cardíaca, está controlada mediante tratamiento, O BIEN el paciente no tiene diabetes pero notifica síntomas de apnea del sueño o enfermedad cardíaca que no está bien controlada mediante tratamiento.</p> <p>3: El paciente tiene diabetes que no está bien controlada mediante tratamiento O BIEN el paciente tiene diabetes que está bien controlada pero manifiesta síntomas de apnea del sueño de moderada a grave o una enfermedad cardíaca que no está controlada.</p>
Síntomas	<p>1: Leves. El paciente no notifica síntomas o solo notifica síntomas leves según la escala de signos y síntomas (SSS, por sus siglas en inglés) del PASQ y todos los síntomas tienen una puntuación <math>\leq 2</math>.</p> <p>2: Moderados. El paciente notifica algunos síntomas en la SSS del PASQ, pero ningún síntoma supera una puntuación de 6 (de leves a moderados) y la puntuación media general es <math>\leq 4</math>.</p> <p>3: Graves. El paciente notifica síntomas importantes en la SSS del PASQ con una puntuación media <math>&gt;4</math> O BIEN uno o más síntomas tienen una puntuación <math>&gt;6</math>.</p>
Alteración en la calidad de vida relacionada con la salud*	<p>1: El paciente no notifica alteraciones en la calidad de vida o solo notifica alteraciones mínimas (puntuación total <math>\geq 60</math>).</p> <p>2: El paciente notifica alteraciones de leves a moderadas en la calidad de vida (<math>40 \leq</math> puntuación total <math>&lt; 60</math>).</p> <p>3: El paciente notifica alteraciones importantes en la calidad de vida (puntuación total <math>&lt; 40</math>).</p>

*\*Los expertos seleccionaron el cuestionario ACROQoL como la herramienta más adecuada disponible en la actualidad para llevar a cabo la evaluación de la calidad de vida específica de la enfermedad. Con el fin de evitar sesgo en los resultados, en el estudio de validación se utilizó el término "calidad de vida relacionada con la salud".*

Los cinco parámetros y los tres niveles dentro de cada parámetro dieron un total de 243 (3<sup>5</sup>) posibles perfiles de paciente o casos clínicos. Estos casos clínicos se utilizaron a continuación para evaluar su validez predictiva en una cohorte independiente de endocrinólogos que trataban habitualmente a pacientes con acromegalia en su práctica clínica (estudio de validación). Un total de 21 endocrinólogos de Alemania, Canadá, España, Francia, Italia y Reino Unido evaluaron un total de 1091 casos clínicos. Para cada caso, se les preguntó a los endocrinólogos si el paciente (un paciente adulto con un diagnóstico confirmado de acromegalia) descrito mediante el perfil hipotético:

1. Presentaba un estado estable (el paciente se encuentra correctamente controlado).
2. Tenía una leve actividad de la enfermedad (el paciente muestra una leve actividad de la enfermedad, por lo que es preciso evaluar su estado de forma más exhaustiva).
3. Presentaba una actividad importante de la enfermedad (el paciente muestra una actividad importante de la enfermedad que exige intervención clínica).

Para el desarrollo de algoritmos que permitieran predecir la categorización de la actividad de la enfermedad a partir de los valores de los cinco parámetros de estado de salud, se aplicaron tanto el método de los árboles de clasificación y regresión (CART, por sus siglas en inglés) como el de regresión logística multivariable.

En la figura 1 se muestra un resumen de la ruta que se ha seguido para desarrollar la herramienta ACRODAT®:

**Figura 1: Ruta de desarrollo de la herramienta ACRODAT®**



El resultado del estudio de validación fue una confirmación del estado actual del manejo de la acromegalia, que demostró enfocarse sobre todo en el estado del tumor y en el nivel de IGF-I. En el modelo de los árboles de decisión CART, solo los valores relativos al nivel de IGF-I y el estado del tumor afectaron a la clasificación definitiva de la actividad de la enfermedad. Los resultados de los modelos CART y de regresión logística multivariable se combinaron para calcular una puntuación ACRODAT® global comprendida entre 0 y 1 (donde 0 indica una clasificación estricta de estado "estable" y 1 indica una clasificación estricta de "actividad importante de la enfermedad"). En definitiva, el nivel de IGF-I y el estado del tumor considerados juntos mostraron propiedades no compensatorias en la toma de decisiones: si se indicaba el nivel 3 para cualquiera de estos valores, el caso clínico se clasificaba como "actividad importante de la enfermedad", independientemente de los otros tres parámetros clínicos. No obstante, si no se indicaba el nivel 3 para ninguno de estos dos parámetros de estado de salud, los otros tres parámetros de estado de salud (comorbilidades, síntomas y calidad de vida), junto con los niveles de IGF-I y el estado del tumor parecían actuar de forma compensatoria.

Los resultados se han utilizado para crear ACRODAT®, una herramienta que integra variables objetivas e indicadores notificados por los propios pacientes del estado de salud.

El valor de ACRODAT® reside en su capacidad potencial para proporcionar una visión integral de la actividad de la enfermedad en cualquier estadio, independientemente de las intervenciones terapéuticas recibidas. Además de ayudar en la toma de decisiones clínicas, esta herramienta puede contribuir a que los endocrinólogos puedan optimizar el manejo de la acromegalia desde un enfoque centrado en el paciente.

Si lo desea, puede obtener una descripción más detallada de la metodología que se utilizó para desarrollar ACRODAT® (póngase en contacto a tal fin con Roy Gómez en la dirección [Roy.Gomez@pfizer.com](mailto:Roy.Gomez@pfizer.com)).

### 3. Indicadores de la actividad de la enfermedad

---

#### IGF-I

A la hora de evaluar la GH e IGF-I como parámetros bioquímicos, el panel de expertos consideró que los niveles elevados de IGF-I eran el mejor factor pronóstico disponible en la actualidad para evaluar la actividad bioquímica de la enfermedad en el caso de la acromegalia. Los niveles de IGF-I fluctúan menos que los niveles de GH y reflejan la acción real de la GH en el organismo. Desde hace poco existen datos de normalización ajustados por edad de referencia más fiables para los ensayos de IGF-I.<sup>8</sup> En el caso de los pacientes en tratamiento con pegvisomant, la normalización de los niveles de IGF-I es el único marcador fiable del control de la enfermedad, puesto que dicho fármaco interfiere con la mayoría de los ensayos de GH disponibles en el mercado.<sup>9</sup> A lo largo de los años, los consensos han recomendado diversos niveles de GH como definición de control, mientras que las recomendaciones sobre los niveles de IGF-I han permanecido inalteradas: los niveles ajustados por edad deben encontrarse en el rango normalizado.<sup>5</sup> ACRODAT® utiliza el rango de corte de 1,2 veces el límite superior de la normalidad para diferenciar entre actividad leve e importante de la enfermedad. Este valor de 1,2 se encuentra en consonancia con las investigaciones en acromegalia, en las que este valor de corte se ha utilizado para diferir entre enfermedad no controlada y activa en diferentes cohortes y estudios.<sup>10,11</sup>

#### Estado del tumor

La RMN de la hipófisis está recomendada para determinar el tamaño, la ubicación y la agresividad del tumor.<sup>5</sup> Un paciente se considera estable cuando el efecto de la masa del tumor hipofisario no es clínicamente importante y la lesión se considera estable, es decir, no ha cambiado en tamaño o agresividad a lo largo del tiempo. ACRODAT® utiliza un aumento del volumen del tumor del 20 % para mostrar un cambio en el estado del paciente. De hecho, este valor se ha utilizado con anterioridad en ensayos clínicos para indicar un cambio significativo en el volumen del tumor y está ampliamente aceptado.<sup>12,13</sup>

#### Comorbilidades

Existe una gran cantidad de comorbilidades en pacientes con acromegalia, incluidas complicaciones cutáneas, articulares y cardiovasculares, así como apnea del sueño.<sup>14</sup> Como parte de la evaluación, ACRODAT® utiliza tres comorbilidades que se sabe que están directamente relacionadas con la acromegalia y que también pueden modificarse o controlarse mediante una modificación apropiada de las opciones de tratamiento disponibles, a saber, la apnea del sueño, la diabetes y la enfermedad cardíaca (que comprende la hipertensión, la hiperlipidemia y otras anomalías cardíacas). Las enfermedades cardiovasculares se consideran un factor clave debido al aumento del riesgo de que se produzcan complicaciones cardiovasculares y a la consiguiente necesidad de disponer de un diagnóstico y un tratamiento precoces. El panel de expertos consideró que tener diabetes, incluso si estaba controlada correctamente con antidiabéticos, era un factor de riesgo independiente que requería una evaluación más exhaustiva. La apnea del sueño es una comorbilidad que ocurre entre el 60 % y el 80 % de los pacientes y que puede contribuir a la aparición de hipertensión y enfermedades cardiovasculares.<sup>14</sup> La apnea del sueño puede mejorar durante un tratamiento eficaz de la acromegalia.<sup>15,16</sup> Se ha demostrado que el control de los valores bioquímicos mediante métodos quirúrgicos o farmacológicos logra mejoras en los parámetros clínicos de la apnea del sueño, diabetes y en eventos cardiovasculares.<sup>17</sup>

Se ha conjeturado sobre el hecho de que el uso de criterios más estrictos para definir la curación, junto con el tratamiento agresivo de las comorbilidades, ha mejorado y seguirá mejorando el pronóstico de los pacientes con acromegalia.<sup>14</sup> Para este fin, ACRODAT® incluye estas tres enfermedades concomitantes principales junto con los parámetros más clínicos relativos al tamaño del tumor e IGF-I. En el estudio de Gurel *et al.*, tanto los pacientes como los médicos coincidieron en que abordar las comorbilidades era el objetivo principal del tratamiento de la acromegalia.<sup>18</sup>

## Síntomas

La acromegalia puede causar diferentes síntomas, como dolor de cabeza, hiperhidrosis (sobre todo durante la noche), síndrome del túnel carpiano, dolor articular; también se observa una modificación gradual de la voz hacia tonos más graves.<sup>19</sup> El cuestionario de síntomas de acromegalia evaluados por el paciente (PASQ, por sus siglas en inglés) se ha desarrollado para evaluar los síntomas de la acromegalia y el estado de salud percibido por el paciente en una escala de 0 a 8 puntos, desde “ausente” (0) a “grave e incapacitante” (8).<sup>20</sup> En un estudio de un año de duración que evaluaba los niveles de IGF-I de los pacientes y su puntuación PASQ, se constató que los síntomas de los pacientes y el estado de salud percibido por ellos no reflejan simplemente el nivel de IGF-I o el control bioquímico.<sup>20</sup> En ACRODAT® se utiliza una versión abreviada de la escala PASQ (puntuación de signos y síntomas).

En un estudio reciente, los pacientes deseaban sentirse lo más libres posible de la enfermedad y, para muchos, esto implicaba presentar menos síntomas, como no tener cefaleas ni dolor articular, sentirse menos cansados y experimentar una disminución de la inflamación de los tejidos blandos.<sup>18</sup> Esto corrobora la necesidad de realizar una evaluación cuidadosa de los signos y síntomas cuando el paciente acude a la consulta.

## Calidad de vida relacionada con la salud

La acromegalia se ha asociado con una alteración importante de la calidad de vida, lo que se ha atribuido a los síntomas de la enfermedad, a las comorbilidades y a la carga del tratamiento.<sup>18</sup> La evaluación de la calidad de vida de un paciente con acromegalia es una variable importante que debe medirse en la práctica clínica.<sup>21</sup> Esta información no solo sirve para que el médico conozca la perspectiva del paciente sobre cuestiones que los profesionales sanitarios no suelen abordar, sino también para conocer las expectativas del paciente respecto al tratamiento y el impacto de la enfermedad en su calidad de vida.<sup>21</sup> Existen cuestionarios de calidad de vida generales que pueden utilizarse en diferentes patologías, pero el cuestionario ACROQoL, que se utiliza en ACRODAT®, es específico para pacientes con acromegalia y tiene más probabilidades de identificar las alteraciones debidas a la enfermedad subyacente, así como los beneficios del tratamiento.<sup>21</sup>

ACROQoL se publicó originalmente en 2002 y contiene 22 enunciados en los que los pacientes tienen que calificar su grado de acuerdo o desacuerdo y con los que el médico obtiene una visión global de la frecuencia de estos acontecimientos.<sup>22</sup> Los enunciados evalúan el bienestar mental y físico general del paciente. En un estudio de 24 semanas realizado en pacientes con acromegalia coreanos que estaban en tratamiento y en el que se utilizó el cuestionario ACROQoL, el subdominio del aspecto psicológico mostró un aumento significativo durante todo el estudio y constató una correlación negativa débil con el cambio en los niveles de IGF-I.<sup>23</sup> Los análisis de subgrupos de pacientes controlados frente a no controlados no mostraron diferencias en las puntuaciones del cuestionario ACROQoL, lo que demuestra que el control de los valores bioquímicos puede no reflejar la calidad de vida.<sup>23</sup> Como la calidad de vida relacionada con la salud representa parámetros relacionados con el paciente, se considera una técnica complementaria en el manejo de la acromegalia, que debe emplearse junto con los valores bioquímicos, las pruebas radiológicas y otros parámetros objetivos habituales que se utilizan en la práctica clínica diaria.<sup>21</sup>

## 4. Tratamiento futuro de los pacientes con acromegalia

---

Según una encuesta reciente, la percepción de los pacientes sobre la atención sanitaria parece estar fuertemente influida por sus experiencias durante el proceso de diagnóstico que, en el caso de la acromegalia, puede ser un proceso complejo.<sup>18</sup> A su vez, esta percepción puede afectar a su actitud ante los tratamientos posteriores, incluida la comunicación de estos pacientes con sus médicos sobre asuntos relacionados con el estilo de vida.<sup>18</sup> Por este motivo, es importante formular preguntas a los pacientes sobre el modo en el que la acromegalia les afecta a la hora de realizar sus actividades diarias. La encuesta constató que los pacientes que tenían una relación de colaboración con sus médicos mostraban más predisposición para explicar el impacto de la enfermedad en sus vidas.<sup>18</sup>

El control periódico de un paciente con acromegalia es importante para el seguimiento adecuado del tratamiento y la evaluación continua de la enfermedad.<sup>24,25</sup> Mientras que las recomendaciones resaltan la importancia de evaluar los valores bioquímicos y el tamaño del tumor<sup>5</sup> para determinar la “curación” o el “control”, el tratamiento óptimo de la acromegalia va más allá de estos parámetros e incluye también el tratamiento global de los síntomas y las comorbilidades que se asocian habitualmente a la enfermedad.<sup>17,24</sup> Considerar al paciente como un todo puede ayudar a definir el manejo que refleja mejor el enfoque personalizado y predictivo que los pacientes esperan.<sup>26</sup> Se espera que, con el equilibrio entre los parámetros clínicos y los parámetros centrados en el paciente (IGF-I, tamaño del tumor, comorbilidades, síntomas y calidad de vida), cuidadosamente seleccionados en ACRODAT®, esta herramienta pueda ayudar a lograr un enfoque más integral del manejo de la acromegalia, que motive tanto a médicos como a pacientes a controlar la acromegalia de forma más estrecha y fomentar la comunicación con el objetivo final de mejorar los resultados de los pacientes.

## Referencias

---

1. **Schöfl C**, et al. Failure to achieve disease control in acromegaly: cause analysis by a registry-based survey. *Eur J Endocrinol* 2015;172:351–356.
2. **Lansang C**, et al. Serum IGF-I in treated acromegaly – how normal is “normal”? *Pituitary*. 2005;8:135-138.
3. **Neggers SJCMM**, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3853-3859.
4. **Rubeck KZ**, et al. Conventional and novel biomarkers of treatment outcome in patients with acromegaly: discordant results after somatostatin analog treatment compared with surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:717-726.
5. **Katznelson L**, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933–3951.
6. **Giustina A**, et al. Expert consensus document. A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:243–248.
7. **Giustina A**, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141-3148.
8. **Bidlingmaier M**, et al. Reference intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) from birth to senescence: results from a multicentre study using a new automated chemiluminescence IGF-1 immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1712-1721.
9. **Trainer PJ**, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171–1177.
10. **Freda PU**, et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract* 2015;21:264–274.
11. **Ramirez C**, et al. Discontinuation of octreotide LAR after long term, successful treatment of patients with acromegaly: is it worth trying? *Eur J Endocrinol* 2012;166:21–26.
12. **Petersenn S**, et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, Phase II Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2781–2789.
13. **Lundin P**, Pedersen F. Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:519-528.
14. **Chanson P**, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:17.
15. **Herrmann BL**, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:309-315.
16. **Berg C**, et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161: 829–835.
17. **Vilar L**, et al. Multiple facets in the control of acromegaly. *Pituitary* 2014;17(Suppl 1):S11–S17.
18. **Gurel MH**, et al. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:53–62.
19. **Chanson P**, et al. Acromegaly. *Handb Clin Neurol* 2014;124:197–219.
20. **Sievers C**, et al. Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:89–94.
21. **Webb SM**, Badia X. Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103:106–111.

- 22. Webb SM**, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:251–258.
- 23. Chin SO**, et al. Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotide LAR: first application of AcroQoL in Korea. *BMJ Open* 2015;5:e006898.
- 24. Silverstein JM**. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect* 2015;4:R59–R67.
- 25. Delemer B**, et al. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study. *Eur J Endocrinol* 2014;170:791–797.
- 26. Puig Domingo M**. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:3–14.