

Mortalidad por la enfermedad de Huntington en España en el período 1981-2004

**E. Ramalle-Gómara^a, M.A. González^a, M. Perucha^a, C. Quiñones^a,
M.E. Lezaun^a, M. Posada-De la Paz^b, en nombre del Grupo REPIER
(Red de Investigación Epidemiológica de Enfermedades Raras)**

MORTALIDAD POR LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON EN ESPAÑA EN EL PERÍODO 1981-2004

Resumen. Introducción. La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria autosómica dominante, caracterizada por síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos. Objetivo. Analizar las tendencias en la mortalidad por EH en España en el período 1981 a 2004. Pacientes y métodos. Los datos de mortalidad proceden del Instituto Nacional de Estadística, código 333.4 de la CIE-9 para el período 1981 a 1998, y código G10 de la CIE-10 desde 1999. Se han calculado tasas brutas, tasas específicas por edad y tasas ajustadas según la población europea, según el método directo y expresadas por millón de habitantes. Para analizar la tendencia en las tasas de mortalidad se han empleado modelos de regresión de joinpoint. Resultados. En el período estudiado fallecieron 866 personas (452 varones y 414 mujeres) en España por EH. Las tasas ajustadas por millón de habitantes fueron de 0,64 (en 1981) y 1,65 (en 2004) en varones, y de 0,40 (en 1981) y 1,16 (en 2004) en mujeres. La evolución de las tasas de mortalidad ajustadas por edad ha sido monótonamente creciente, sin que se hayan identificado puntos de cambio en la tendencia. En promedio, el crecimiento estimado mediante el porcentaje anual de cambio ha sido de 3,76% en varones y de 3,67% en mujeres. Conclusiones. El estudio ha mostrado un incremento cercano al 4% anual en las tasas de mortalidad ajustadas por edad, similar en varones y en mujeres. Queda por evaluar si la tendencia creciente encontrada se mantiene en el futuro o si se estabiliza en las cifras de los últimos años. [REV NEUROL 2007; 45: 88-90]

Palabras clave. Enfermedad de Huntington. Enfermedades raras. Epidemiología. Mortalidad. Tendencia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria autosómica dominante, caracterizada por síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos [1]. El signo clínico más llamativo es la corea, que comienza como una ligera inquietud motora, que puede incluso pasar desapercibida para el paciente y sus familiares, y que progresa lentamente hasta llegar a ser incapacitante. La enfermedad suele manifestarse en la edad adulta, con una mediana de inicio de síntomas de 40 años, aunque puede comenzar a cualquier edad entre 1 y 80 años [2,3]. El deterioro cognitivo es ligeramente peor en los pacientes con inicio tardío de la enfermedad [2]. Su duración es de alrededor de 21 años [4], independientemente de la edad de inicio [5]. Afecta por igual a varones y a mujeres [1].

La EH es una de las llamadas enfermedades raras o de baja prevalencia, y se estima que la cifra en Europa Occidental y Norteamérica varía entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes [6]. En España existen estimaciones que van de 5,4 casos por 100.000 habitantes en la Comunidad Valenciana [7] hasta 8,4 en Salamanca [8]. Kurtzke estimó las tasas de mortalidad en 1,85 casos por millón de habitantes para Dinamarca y 1,70 para Suecia [9] en el período 1969 a 1975. En un estudio más reciente, la tasa promedio del período 1970 a 2000 fue de 1,25 casos por millón de habitantes en Austria [10].

Además, en los últimos años los avances tecnológicos en el campo de la biología molecular aplicada al genoma humano han supuesto importantes novedades en el conocimiento y posibles mecanismos implicados en esta enfermedad.

Por ello, la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER), desarrollada en España desde el año 2003 [11], ha enfocado sus objetivos al estudio de la distribución de los determinantes de las enfermedades raras, con el objetivo de poder evaluar la carga de enfermedad y así poder disponer de valores basales que permitan no sólo la generación de hipótesis, sino que permitan valorar la influencia de futuras actuaciones. Dentro de los indicadores epidemiológicos, la mortalidad es uno de los parámetros más importantes, junto a la incidencia, para analizar la tendencia de la evolución de la enfermedad en un marco geográfico y temporal.

El objetivo del estudio fue analizar las tendencias en la mortalidad por EH en España en el período 1981 a 2004.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los datos de mortalidad proceden del Instituto Nacional de Estadística. Se ha seleccionado el código 333.4 de la CIE-9, para el período 1981 a 1998, y el código G10 de la CIE-10, desde 1999 en adelante.

Se han calculado tasas brutas, tasas específicas por edad y tasas ajustadas según la población europea, según el método directo y expresadas por millón de habitantes. Para su representación gráfica, las tasas se han suavizado mediante la técnica T4253H [12], disponible en el programa SPSS. Para analizar la tendencia en las tasas de mortalidad, se han empleado modelos de regresión de *joinpoint* que detectan los cambios a lo largo de la serie estudiada [13]. Los modelos de *joinpoint* identifican los puntos en que se produce un cambio significativo en la tendencia en una serie. Cada uno de estos puntos en los que se produce un cambio en la tendencia se denomina *joinpoint*. El modelo calcula, además, para cada uno de los segmentos definidos por los *joinpoint*, un porcentaje anual de cambio de la tasa de mortalidad, que se interpreta como un estimador del incremento o decremento de la tasa de mortalidad [14]. Los cálculos se han realizado con ayuda del programa *Joinpoint*

Aceptado tras revisión externa: 12.06.07.

^a Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria de La Rioja. Logroño, La Rioja. ^b Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Manuel Posada. Instituto de Salud Carlos III. Sinesio Delgado, 6. E-28029 Madrid. Fax: +34 941 272 418. E-mail: mposada@isciii.es

Estudio financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria-ISCIII a través del programa RETICS. REPIER, Expte. G03/123.

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

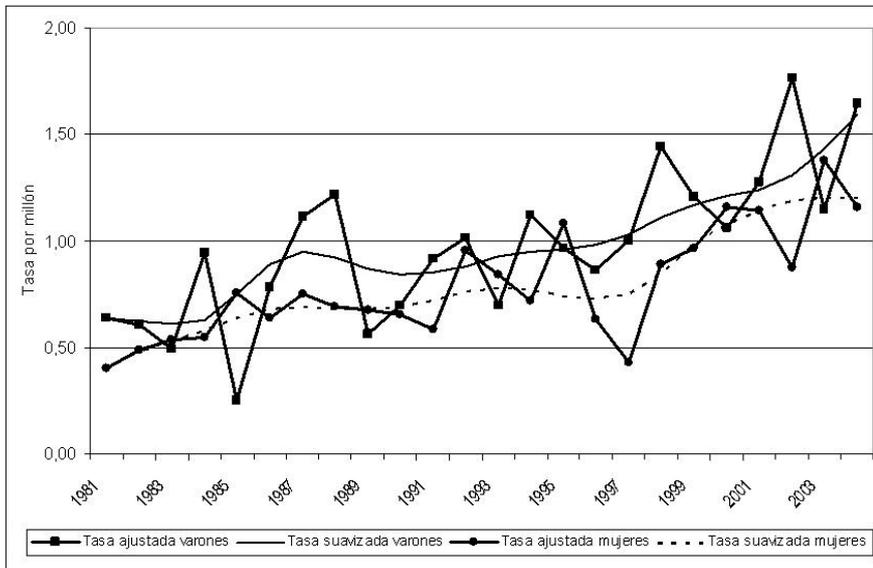


Figura 1. Evolución de las tasas de mortalidad ajustadas por edad por la enfermedad de Huntington, por sexos. España, 1981-2004.

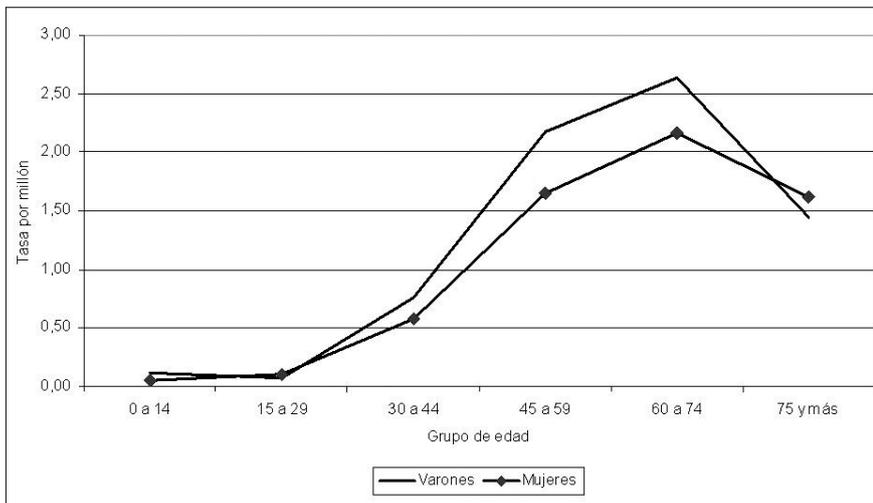


Figura 2. Mortalidad específica por grupo de edad, según sexo, por la enfermedad de Huntington. España, 1981-2004 (tasas por millón de habitantes).

del *Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute*, versión 3 [15]. Se han considerado como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el período estudiado fallecieron 866 personas (452 varones y 414 mujeres) en España por EH. Las tasas ajustadas por millón de habitantes fueron de 0,64 (en 1981) y 1,65 (en 2004) en varones, y de 0,40 (en 1981) y 1,16 (en 2004) en mujeres (Fig. 1).

La evolución de las tasas de mortalidad ajustadas por edad ha sido monótonamente creciente, sin que se hayan identificado puntos de cambio en la tendencia (Fig. 1). En promedio, el crecimiento estimado mediante el porcentaje anual de cambio ha sido de 3,76% en varones y de 3,67% en mujeres. Ambos porcentajes son estadísticamente significativos. Las mujeres han tenido en todo el período estudiado tasas ajustadas menores que los varones, de forma que el promedio de la tasa ajustada ha sido de 0,97 en varones y de 0,79 en mujeres. Existe un incremento de estas tasas específicas en función de la edad, aunque parece que se alcanza un punto máximo en el tramo de 60-74 años, y a partir de entonces la tendencia es la contraria (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El estudio ha mostrado un incremento cercano al 4% anual en las tasas de mortalidad ajustadas por edad para la EH. Aunque las mujeres han mantenido tasas más bajas que los varones, su incremento promedio anual en la mortalidad es similar al de los varones. El aumento podría ser debido a una mayor tasa de detección de la enfermedad, que probablemente se deriva de una mejora diagnóstica a partir de la identificación en 1993 de la porción del gen responsable en el cromosoma 4 [16], que ha producido un aumento en las tasas de detección de la enfermedad [5,8,17]. El incremento también podría deberse al cambio en la codificación que se produce desde 1999, al pasar de la CIE-9 a la CIE-10. El estudio COMPARA, que analizó la correspondencia entre la CIE-10 y la CIE-9, no incluyó la EH, dado que se producen pocos fallecimientos por esta causa, pero para el grupo de 'Otras enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos', que excluía las meningitis y la enfermedad de Alzheimer, la razón de comparabilidad fue de 1,029 [18]. Si bien esta razón de comparabilidad podría explicar parte del aumento, el incremento se produce antes del comienzo en la utilización de la CIE-10.

Existe una ligera sobremortalidad masculina en las tasas de mortalidad específicas por grupo de edad, de forma que, con excepción del grupo de edad de 75 y más años, las tasas específicas son mayores en varones que en mujeres en todas las edades. Este hecho contrasta con los datos de un estudio estadounidense, en el que la mortalidad específica por grupo de edad era similar en ambos sexos

[19]. La sobremortalidad masculina podría deberse a defectos en la cumplimentación del boletín estadístico de defunción (BED), ya que la EH es una enfermedad autosómica dominante que afecta por igual a ambos sexos.

Este mismo estudio estadounidense mostró las diferencias en la mortalidad si se tiene en consideración la causa básica de defunción que consta en el BED como criterio para incluir a un fallecido como debido a EH, o si se consideran también las otras causas que pueden aparecer en el BED y que reflejarían la mortalidad con EH. Es decir, los resultados de la mortalidad pueden ser diferentes si se tiene en cuenta la codificación única mediante la causa básica de defunción o la codificación múltiple de todas las causas que aparecen en el BED. La EH podría no producir la muerte, pero sí encontrarse vinculada a otras causas básicas de defunción. Esta diferencia suele ser expresada como la diferencia de morir 'por' a morir 'con' [20]. En este trabajo se ha empleado la causa básica de defunción y no las causas múltiples, ya que en España todavía no se ha instaurado de manera rutinaria el análisis de la mortalidad por causa múltiple [21]. Las tasas de

mortalidad 'con' EH que se estiman en el estudio de Lanska et al [19] son un 70% mayores que las tasas de mortalidad 'por' EH.

La infraestimación puede corregirse a partir de los datos de incidencia. Si se asume que la prevalencia y la duración de la enfermedad son estables, la tasa de incidencia debe ser similar a la tasa de mortalidad. En España la incidencia de la EH según diagnóstico genético se ha calculado en 4,7 casos por millón de habitantes [8] en el período 1994 a 2002. En ese período, la tasa bruta promedio de mortalidad fue de 1,27 y 1,09 casos por millón, respectivamente, para varones y para mujeres, de forma que la mortalidad podría ser hasta cuatro veces mayor. En el estudio de Lanska, aun utilizando las causas múltiples de defunción, la tasa de mortalidad 'con' EH (2,3 casos por millón de habitantes) es inferior a la tasa de incidencia, que varía entre 3 y 5 casos por millón de habitantes [19].

A pesar de que el enfoque de causa básica infraestima el peso que la EH tiene sobre la mortalidad, su impacto sobre los resultados de este estudio es pequeño, ya que no se trata tanto de estimar la verdadera tasa de mortalidad, sino de ver su evolución. Como en todo el período en estudio se ha seleccionado la causa básica de defunción, los incrementos mostrados en la tasa de mortalidad pueden considerarse como válidos, aunque, como ya se ha comentado, las tasas de mortalidad 'con' EH pue-

den ser hasta un 70% mayores que las descritas por nosotros y, a su vez, si corregimos con los datos de incidencia, la mortalidad 'con' podría ser hasta cuatro veces mayor que la estimación que se obtiene en la mortalidad 'por'.

La tasa bruta de mortalidad que hemos encontrado es menor que la que existe para un período similar (1970 a 2001) en Austria [10]. En este país, la tasa bruta está estabilizada alrededor de 1,25 casos por millón, mientras que en nuestro estudio la tasa promedio de 1981 a 2004 fue de 0,96 y 0,88 casos por millón, en varones y en mujeres respectivamente. El estudio austríaco utilizó codificación múltiple, y si nuestros datos se corrigen aumentando un 70% la mortalidad basada en causa única, las tasas españolas podrían ser de 1,63 (varones) y 1,50 (mujeres).

Los datos de mortalidad por EH son un primer acercamiento a la epidemiología de esta enfermedad y proporcionan una estimación, aunque sea en sus valores mínimos, del impacto de esta enfermedad sobre las causas de muerte. Queda por evaluar si la tendencia creciente encontrada se mantiene en el futuro o si se estabiliza en las cifras de los últimos años. Si la mortalidad se estabilizara, y dado que no existe un tratamiento que mejore la supervivencia [3], el aumento en la mortalidad sería producto más de una mejoría en las tasas de detección de la enfermedad que de un incremento real de la incidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurol* 2003; 37: 758-65.
2. Gómez-Tortosa E, del Barrio A, García PJ, Pernaute RS, Benítez J, Barroso A, et al. Severity of cognitive impairment in juvenile and late-onset Huntington disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 835-43.
3. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369: 218-28.
4. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 52-6.
5. Siesling S, Vegter-van de V, Losekoot M, Belfroid RD, Maat-Kievit JA, Kremer HP, et al. Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 54-9.
6. Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 439-45.
7. Burguera JA, Solís P, Salazar A. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Huntington por el método de captura-recaptura en la Comunidad Valenciana. *Rev Neurol* 1997; 25: 1845-7.
8. Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 337-42.
9. Kurtzke JF. Huntington's disease: mortality and morbidity data from outside the United States. *Adv Neurol* 1979; 23: 13-25.
10. Ekester E, Lebhart G. Long-term monitoring of the mortality trend of Huntington's disease in Austria. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 169-72.
11. Zurriaga O, Martínez C, Arizo V, Sánchez MJ, Ramos JM, García MJ, et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 249-57.
12. Velleman PF. Definition and comparison of robust nonlinear data smoothing algorithms. *J Am Stat Assoc* 1980; 75: 609-15.
13. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335-51.
14. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Otero R, Rodríguez C. Joinpoint regression analysis of lung cancer mortality, Andalusia 1975-2000. *Ann Oncol* 2004; 15: 793-6.
15. SEER. Sample joinpoint regression analysis. URL: <http://www.srab.cancer.gov>. [30.05.2007].
16. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-83.
17. Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, Hayden MR. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet* 2001; 60: 198-205.
18. Cirera LL, Rodríguez M, Madrigal E, Carrillo J, Hasiak A, Becker RA, et al. Correspondencias entre CIE-10 y CIE-9 para las listas de causas de muerte del Instituto Nacional de Estadística y de la Región de Murcia. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 157-75.
19. Lanska DJ, Lavine L, Lanska MJ, Schoenberg BS. Huntington's disease mortality in the United States. *Neurology* 1988; 38: 769-72.
20. Benavides FG, Godoy P, Pérez S, Bolúmar F. Codificación múltiple de las causas de muerte: de morir 'por' a morir 'con'. *Gac Sanit* 1992; 6: 53-7.
21. Ordozabal M, Gandarillas A, Fernández de la Hoz K, Fernández S. Mortalidad y tuberculosis: análisis por causas múltiples en la Comunidad de Madrid (1991-1998). *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 189-200.

HUNTINGTON'S DISEASE MORTALITY IN SPAIN IN THE PERIOD 1981-2004

Summary. Introduction. *Huntington's disease (HD) is an autosomic dominant neurodegenerative disease characterized by neuromuscular, cognitive and psychiatric symptoms.* Aim. *To analyze the mortality trend for HD from 1981-2004 in Spain.* Patients and methods. *Both crude and specific rates adjusted to the European population were used to show the evolution of mortality. Rates are showed by age and gender per million of inhabitants. Joinpoint regression model was used to analyze mortality trends.* Results. *866 deaths under HD codes were recorded in Spain during the study period (452 males and 414 females). Adjusted rates ranged from 0.64 in 1981 to 1.65 in 2004 in males and from 0.40 in 1981 to 1.16 in 2004 in females. The trend of the mortality rates in both genders followed a slight and steady increase during the whole period and dramatic changes were not detected. The average yearly percentage of this increase was 3.76% in males and 3.67% in females.* Conclusions. *The study has showed a yearly age adjusted mortality rates increase close to 4%. No differences have been seen between males and females. The follow up of this trend should be monitored to test if it stabilizes or it rises.* [REV NEUROL 2007; 45: 88-90]

Key words. *Epidemiology. Huntington's disease. Mortality. Rare diseases. Trends.*