



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Incidencia y letalidad de infecciones neumocócicas invasivas en la región de Tarragona, 2006-2009



Ángel Vila-Córcoles<sup>a</sup>, Elisabet Salsench-Serrano<sup>b</sup>, Olga Ochoa-Gondar<sup>a,\*</sup>, Carlos Aguirre-Chavarría<sup>b</sup>, Jesús Utrera-Aponte<sup>b</sup> y Jorge Guzmán-Ávalos<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unitat de Suport a la Recerca Camp de Tarragona, Institut Català de la Salut, Rambla, Tarragona, España

<sup>b</sup> Servicio de Atención Primaria de Tarragona-Valls, Institut Català de la Salut, Tarragona, España

<sup>c</sup> Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Institut Català de la Salut, Tarragona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de junio de 2014

Aceptado el 28 de septiembre de 2014

On-line el 20 de enero de 2015

#### Palabras clave:

*Streptococcus pneumoniae*

Enfermedad neumocócica invasiva

Incidencia

Letalidad

### R E S U M E N

Estudio clínico-epidemiológico que incluyó todos los casos de enfermedad neumocócica invasiva diagnosticados en Tarragona entre 01/01/2006-01/12/2009. Se observaron 286 casos totales, lo que representó una incidencia global de 21,2 por 100.000 personas-año (IC 95%: 16,6-26,9). La incidencia fue 26,3/100.000 (IC 95%: 14,4-44,3) en niños, 12,2/100.000 (IC 95%: 8,2-17,6) en personas 15-64 años y 59,6/100.000 (IC 95%: 40,0-85,8) en personas  $\geq$  65 años. La letalidad global fue 7,3% (ninguna en niños, 3,4% en 15-64 años, 14,8% en personas  $\geq$  65 años;  $p < 0,001$ ).

© 2014 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Incidence and lethality of invasive pneumococcal disease in Tarragona, Spain, 2006-2009

### A B S T R A C T

An epidemiological study was conducted on all cases of invasive pneumococcal disease (IPD) diagnosed in Tarragona, Spain, between 1 January 2006 and 31 December 2009. A total of 286 IPD cases were observed, which was an overall incidence of 21.2 episodes per 100,000 persons-year (95% CI: 16.6-26.9). Incidence rates were 26.3/100,000 (95% CI: 14.4-44.3) among children, 12.2/100,000 (95% CI: 8.2-17.6) among patients between 15-64 years and 59.6/100,000 (95% CI: 40.0-85.8) in those  $\geq$  65 years. Overall lethality rate was 7.3% (none in children, 3.4% among patients 15-64 years, and 14.8% among patients  $\geq$  65 years;  $p < 0.001$ ).

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

#### Keywords:

*Streptococcus pneumoniae*

Invasive pneumococcal disease

Incidence

Mortality

### Introducción

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) son una importante causa de morbimortalidad. Sin embargo, la incidencia real de la enfermedad neumocócica es difícil

de estimar, existiendo amplia variabilidad en las tasas reportadas en diferentes países y regiones<sup>1</sup>. En la actualidad, considerando el posible impacto epidemiológico que pudiera derivarse de la introducción en 2010 de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) de segunda generación<sup>2</sup>, resulta imperativo disponer de datos válidos y precisos sobre la incidencia de la enfermedad neumocócica en distintas poblaciones durante la etapa previa a la introducción de estas vacunas. Estos estudios deben proporcionar datos importantes para monitorizar y comparar la incidencia y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ochoa.tarte.ics@gencat.cat (O. Ochoa-Gondar).

**Tabla 1**  
 Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) según grupos de edad y tipo de presentación clínica, en la región de Tarragona durante 2006-2009

Grupo de edad Síndrome clínico	≤ 14 años	15-64 años	≥ 65 años
	n TI <sup>a</sup> (IC 95%)	n TI <sup>a</sup> (IC 95%)	n TI <sup>a</sup> (IC 95%)
Neumonía	15 7,2 (2,0-18,4)	44 4,6 (2,3-8,2)	54 28,0 (15,3-47,0)
Empiema	5 2,4 (0,1-13,4)	7 0,7 (0,1-2,5)	3 1,6 (0,1-8,9)
Meningitis	2 1,0 (0,1-5,6)	5 0,5 (0,1-2,8)	6 3,1 (0,4-11,2)
Bacteriemia primaria	33 15,8 (6,8-31,1)	55 5,8 (3,2-9,8)	50 25,9 (13,8-44,3)
Otros síndromes <sup>b</sup>	0	5 0,5 (0,1-2,2)	2 1,0 (0,1-5,6)
Total ENI	55 26,3 (14,4-44,3)	116 12,2 (8,2-17,6)	115 59,6 (40,0-85,8)

<sup>a</sup> Tasas de incidencia expresadas por 100.000 personas/año.

<sup>b</sup> Incluye dos casos de artritis, dos peritonitis, dos pielonefritis y un absceso muscular.

distribución de los serotipos causantes de infección en las diferentes poblaciones en riesgo, permitiéndonos evaluar en el futuro posibles efectos directos y/o indirectos que pudieran producirse tras la introducción de estas vacunas<sup>3</sup>. El presente estudio analizó la incidencia y letalidad de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la población general del área de Tarragona durante el periodo 2006-2009 (cuatrienio inmediatamente anterior a la comercialización de la VNC10 y la VNC13).

**Pacientes y métodos**

Estudio clínico-epidemiológico retrospectivo que incluye todos los casos de ENI (*S. pneumoniae* aislado en sangre, LCR u otros fluidos estériles) ocurridos en personas de cualquier edad en la región de Tarragona (comarcas del *Tarragonès*, *Alt Camp* y *Baix Penedès*) entre 01/01/2006 y 01/12/2009. La región de estudio incluye 19 Áreas Básicas de Salud y dos hospitales públicos/concertados de referencia (Hospital Universitario Joan XXIII y Hospital Santa Tecla) que cuentan con sendos Servicios de Laboratorio y Microbiología que realizan las analíticas y cultivos tanto de los pacientes hospitalizados como ambulatorios correspondientes a las 19 Áreas Básicas de Salud de las tres comarcas de estudio (con una población total de 337.289 habitantes al inicio del estudio)<sup>4</sup>.

Los códigos diagnósticos CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.<sup>a</sup> revisión) del Conjunto Mínimo Básico de Datos de altas hospitalarias/urgencias de los dos hospitales de referencia fueron utilizados para identificar inicialmente la ocurrencia de posibles casos de infección neumocócica (códigos CIE-9: 038.2, 041.2, 320.1, 481, 510.9, 567.1 y 711.0). Adicionalmente, los registros específicos de Microbiología de los dos laboratorios de referencia del ámbito del estudio fueron también revisados para identificar posibles casos de ENI no detectados en los códigos diagnósticos de altas hospitalarias/urgencias. Todos los presuntos casos de ENI inicialmente identificados fueron posteriormente validados mediante revisión de la historia clínica (por parte de dos investigadores médicos que confirmaron el diagnóstico clínico y microbiológico y clasificaron los casos en función de la forma de presentación clínica de la ENI).

La identificación de *S. pneumoniae* fue realizada mediante técnicas microbiológicas convencionales en los dos laboratorios de referencia del área de estudio. Los aislamientos fueron enviados al Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid) donde fueron serotipados mediante reacción de Kellung<sup>5</sup>.

Las tasas de incidencia fueron calculadas considerando en el denominador la población adscrita al inicio del estudio

(52.203 niños ≤ 14 años; 236.821 personas 15-64 años; 48.265 personas ≥ 65 años)<sup>4</sup>. Los intervalos de confianza (IC) fueron calculados asumiendo una distribución de Poisson para eventos infrecuentes. Chi cuadrado y test exacto de Fisher fueron usados en la comparación de proporciones, considerándose diferencias significativas si  $p < 0,05$  (bilateral).

**Resultados**

Se observaron un total de 286 episodios de ENI, de los que 191 (66,8%) ocurrieron en varones y 95 (33,2%) en mujeres. Por grupos etarios, 55 (19,2%) ocurrieron en niños ≤ 14 años, 116 (40,6%) en personas de 15-64 años y 115 (40,2%) en personas ≥ 65 años. En total, 105 casos (36,7%) ocurrieron en invierno, 75 (26,2%) en primavera, 31 (10,8%) en verano y 75 (26,2%) en otoño.

La incidencia global de ENI fue de 21,2 episodios por 100.000 personas-año (IC 95%: 16,6-26,9). La incidencia fue de 8,4 por 100.000 (IC 95%: 5,6-12,2) para neumonía bacteriémica; 1,1 por 100.000 (IC 95%: 0,3-2,8) para empiema; 1,0 (IC 95%: 0,2-2,9) para meningitis; 10,2 por 100.000 (IC 95%: 7,1-14,2) para bacteriemia primaria y 0,5 por 100.000 (IC 95% 0,1-1,8) para otros síndromes. La **tabla 1** muestra las tasas de incidencia según grupos de edad y tipo de presentación clínica de la ENI.

Se produjeron 21 casos fatales, lo cual supone un índice de letalidad global del 7,3% (ninguno en niños, 3,4% en personas de 15-64 años, 14,8% en personas ≥ 65 años;  $p < 0,001$ ). La letalidad alcanzó el 53,8% (7/13) en las sepsis, 11,5% (13/113) en las neumonías bacteriémicas y 6,7% (1/15) en los empiemas. No se produjo ningún caso fatal entre las meningitis ni entre las bacteriemias no focales.

El serotipo responsable fue identificado en 237 (82,9%) de los 286 casos totales de ENI. Entre los niños ≤ 14 años (n = 47), el serotipo más frecuentemente identificado fue el serotipo 1 (44,7%), seguido por los serotipos 14 (17%) y 19A (10,6%). En pacientes de 15-64 años (n = 94), los serotipos más prevalentes fueron el 1 (21,2%), 7F (12,8%), 3 (8,5%) y 19A (8,5%). En pacientes ≥ 65 años (n = 96), los serotipos más prevalentes fueron el 19A (12,5%), 7F (11,4%) y 3 (9,4%).

En total, de los 237 casos serotipados, solo 41 (17,3%) fueron causados por serotipos incluidos en la VNC7, mientras que 118 (49,8%) estuvieron ocasionados por alguno de los serotipos incluidos en la VNC10, 173 (73%) en la VNC13 y 190 (80,2%) en la VNP23. La **tabla 2** muestra, por grupos etarios, las tasas de incidencia de ENI causadas por serotipos incluidos en las distintas formulaciones de vacunas antineumocócicas.

**Tabla 2**  
 Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) causadas por serotipos incluidos en las distintas formulaciones de vacuna antineumocócicas conjugadas (VNC) y polisacárida (VNP)

	≤ 14 años n TI <sup>a</sup> (IC 95%)	15-64 años n TI <sup>a</sup> (IC 95%)	≥ 65 años n TI <sup>a</sup> (IC 95%)	Total n TI <sup>a</sup> (IC 95%)
VNC7 serotipos	11 5,3 (1,1-15,4)	16 1,7 (0,5-4,3)	14 7,3 (1,9-18,6)	41 3,0 (1,5-5,6)
VNC10 serotipos	34 16,3 (7,5-30,9)	53 5,6 (2,9-9,6)	31 16,1 (6,9-31,6)	118 8,7 (5,9-12,5)
VNC13 serotipos	39 18,7 (8,9-34,4)	74 7,8 (4,7-12,2)	60 31,1 (17,4-51,3)	173 12,8 (9,4-17,2)
VNP23 serotipos	43 20,6 (10,3-36,9)	81 8,6 (5,2-13,2)	66 34,2 (19,9-54,7)	190 14,1 (10,5-18,6)
No VNP23 serotipos	3 1,4 (0,1-8,1)	13 1,4 (0,3-4,0)	30 15,5 (6,7-30,6)	47 3,5 (1,8-6,1)
No serotipado	8 3,8 (0,5-13,8)	22 2,3 (0,8-5,1)	19 9,8 (3,2-22,9)	49 3,6 (1,9-6,4)

<sup>a</sup> Tasas de incidencia expresadas por 100.000 personas/año.

## Discusión

Como hallazgos principales, el presente estudio muestra una tasa global de incidencia que podría calificarse como intermedia (21,2 episodios por 100.000 personas/año) y un índice de letalidad relativamente bajo (7,3%) en comparación con otras regiones<sup>1</sup>.

El grupo de personas ≥ 65 años soportó la mayor carga de la enfermedad (59,6 episodios por 100.000 personas/año), con tasas de incidencia que duplicaron a las observadas en niños (26,3 por 100.000) y casi quintuplicaron a las observadas en personas de 15-64 años (12,2 por 100.000).

Globalmente, considerando la población de cualquier edad, la incidencia de ENI causada por serotipos contenidos en la VNC7 fue solamente de 3 casos por 100.000 personas/año, ascendiendo a 8,7 por 100.000 para serotipos contenidos en la VNC10, 12,8 por 100.000 para serotipos contenidos en la VNC13 y 14,1 por 100.000 para serotipos contenidos en la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23). Resaltamos la baja incidencia de casos de ENI causados por serotipos incluidos en la VNC7, tanto entre los niños como entre los adultos, lo cual podría estar reflejando un cierto efecto indirecto de la introducción de esta vacuna en 2001 para uso pediátrico<sup>3</sup>, a pesar de que las tasas de vacunación infantil con esta vacuna (no financiada públicamente) apenas alcanzaron un 50% en nuestra región<sup>6</sup>.

Resaltamos también que en nuestra población, en los años previos a la introducción de la VNC13, los serotipos contenidos en esta vacuna estaban causando el 73% del total de casos serotipados en pacientes de cualquier edad, proporción que alcanzaba el 80% para la VNP23. Señalamos, no obstante, que estas coberturas serotípicas podrían estar cambiando en la actualidad. De hecho, un reciente estudio que ha evaluado la proporción de casos de ENI en personas > 65 años en seis países ha observado un reciente incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 (de un 16,3% antes de 2010 hasta un 24,4% en los primeros años tras la comercialización de la VNC13)<sup>7</sup>.

Los estudios españoles sobre la incidencia de enfermedad neumocócica en la pasada década mostraron resultados dispares<sup>5,8-10</sup>. En un estudio del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III, que evaluó la tendencia de la ENI a lo largo del tiempo en nuestro país, se reportó una disminución en la incidencia de ENI por serotipos de la VNC7 entre 1996-2006, mientras que la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 aumentó, por lo que no hubo un patrón claro en la incidencia global de ENI considerando todos los serotipos<sup>5</sup>.

Como principales fortalezas del presente estudio señalamos su diseño de base poblacional y que todos los casos incluidos fueron validados mediante revisión de los datos microbiológicos y de

la historia clínica. La alta frecuencia de bacteriemias primarias/no focales observadas en nuestro estudio puede deberse, en parte, a la rigurosidad de los criterios utilizados para la clasificación clínica de los casos (por ejemplo, aquellos pacientes con probable neumonía sintomática pero sin confirmación radiológica fueron clasificados como bacteriemias primarias). Como principal limitación, el estudio estuvo realizado en un área geográfica relativamente pequeña, lo cual limita la generalización de los resultados.

En conclusión, nuestra región puede ser considerada como un área mesoendémica de infección neumocócica. En la actual era de las vacunas conjugadas, el grupo de población > 65 años soporta la mayor parte de la carga total de la enfermedad. Posibles efectos directos e indirectos tras la introducción de las nuevas vacunas conjugadas deberán ser evaluados en los próximos años.

## Autoría/colaboradores

A. Vila, E. Salsench y O. Ochoa escribieron y editaron el manuscrito; O. Ochoa, C. Aguirre, J. Utrera y J. Guzmán obtuvieron y revisaron los datos; E. Salsench realizó el análisis estadístico; A. Vila coordinó el estudio. Los dos primeros autores contribuyeron de forma similar en este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de los Laboratorios de Microbiología de los Hospitales Joan XXIII y Santa Tecla de Tarragona su trabajo en la identificación de los casos. Así mismo agradecen al personal de Laboratorio de Referencia de Neumococos (Majadahonda, Madrid) que realizó el serotipaje de las muestras.

## Bibliografía

- Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines.* *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:217-25.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Recommendations* 2010; Reports 59(RR11), 1-18.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:893-7.

4. IDESCAT. Web de l'estadística oficial de Catalunya. [consultado 20 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.idescat.cat>
5. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1012–20.
6. Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Gutiérrez Pérez A, de Diego Cabanes C, Vila Rovira A, González Lamban B. Evolución de las coberturas de vacunación antineumocócica en la población infantil de Tarragona, 2002–2011. *Rev Esp Salud Publica.* 2012;86:637–43.
7. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis.* 2014;58:854–64.
8. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1013–9.
9. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis.* 2009;48:57–64.
10. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Borràs E, Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en una población con valores bajos-intermedios de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:275–7.