

## ORIGINAL BREVE

Recibido: 26 de marzo de 2019

Aceptado: 29 de abril de 2019

Publicado: 30 de abril de 2019

INCIDENCIA POBLACIONAL DE NEUMONÍA NEUMOCÓCICA HOSPITALIZADA EN ADULTOS CON DISTINTOS NIVELES DE RIESGO EN CATALUÑA DURANTE 2015, ESTUDIO EPIVAC<sup>(\*)</sup>

Ángel Vila Córcoles (1), Inmaculada Hospital Guardiola (2), Olga Ochoa Gondar (1), Ángel Vila Rovira (3), María Aragón Pérez (4) y Eva Satué Gracia (1)

(1) Unitat de Suport a la Recerca Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

(2) Centro de Atención Primaria Dr. Sarró. Tarragona. España.

(3) Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol). Tarragona. España.

(4) Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol). Barcelona. España.

(\*) Financiación: El estudio EPIVAC es financiado por una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (convocatoria 2015) para la "Acción Estratégica en Salud 2013-2016 del Programa Estatal de Investigación Orientado a los Retos de la Sociedad", enmarcado en el "Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 (expediente P115/01230), cofinanciado por la Unión Europea a través del "Fondo Europeo de Desarrollo Regional" (FEDER) y un "Ajut del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut" (PERIS) 2016-2020 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (Projectes Orientats a l'Atenció Primària, expediente SLT002/16/00063).

## RESUMEN

**Fundamentos:** La neumonía neumocócica (NN) es un importante problema de salud, especialmente entre personas de edad avanzada y/o con condiciones de riesgo. Este trabajo analizó la incidencia de neumonía neumocócica (NN) hospitalizada en adultos de Cataluña.

**Métodos:** Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó todas las personas  $\geq 50$  años asignadas al Institut Català de la Salut, con seguimiento prospectivo entre 01/01/2015-31/12/2015. El Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) de Cataluña fue usado para establecer las características basales de los miembros de la cohorte, clasificados en tres estratos de riesgo: bajo (inmunocompetentes sin condiciones de riesgo), medio (inmunocompetentes con alguna condición de riesgo) y alto (inmunocompromiso/asplenia). La ocurrencia de NN entre los miembros de la cohorte fue identificada mediante CMBD de los 64 hospitales catalanes de referencia.

**Resultados:** Entre los 2.025.730 miembros de la cohorte la incidencia global de NN fue de 82,8 casos por 100.000 personas/año (9,8 bacteriémicas y 72,9 no bacteriémicas), aumentando sustancialmente según edad (34,9 en 50-64 años, 88,7 en 65-79 años, 231,5 en  $\geq 80$  años;  $p < 0.001$ ) y estrato de riesgo basal (30,1; 119,1 y 240,7 en bajo, medio y alto riesgo, respectivamente;  $p < 0.001$ ). La letalidad global fue de 4,9% (7,7% en casos bacteriémicos vs 4,5% en no bacteriémicos;  $p = 0.059$ ). En modelos multivariantes, estrato de riesgo alto y edad avanzada ( $> 80$  años) fueron los más fuertes predictores para padecer episodios bacteriémicos y no bacteriémicos, respectivamente.

**Conclusiones:** La incidencia global de NN en adultos de Cataluña es intermedia-baja, aunque incidencias considerablemente altas emergen en inmunocomprometidos y/o edad avanzada.

**Palabras clave:** Adultos, Incidencia, Letalidad, Neumonía, *Streptococcus pneumoniae*.

## ABSTRACT

**Population-based incidence of hospitalised pneumococcal pneumonia in adults with distinct baseline risk strata in Catalonia throughout 2015, the EPIVAC study**

**Background:** Pneumococcal pneumonia is a major public health problem, especially in high risk population and older adults. This study assessed the epidemiology of pneumococcal pneumonia requiring hospitalisation among adults in Catalonia.

**Methods:** This is a population-based cohort study, including all individual  $\geq 50$  years-old assigned to the Institut Català de la Salut (Catalonia, Spain), who were prospectively followed from 01/01/2015 to 31/12/2015. The Catalanian information system for the development of research in primary care (SIDIAP) was used to establish baseline characteristics and risk-strata of cohort members at study start: low-risk (immunocompetent persons without risk conditions), intermediate-risk (immunocompetent persons with at-risk condition) and high-risk (immunocompromising conditions). All hospitalisations from pneumococcal pneumonia occurred among cohort members within 2015 were collected from CMBD discharge data of 64 reference Catalanian hospitals.

**Results:** Among the 2.025.730 cohort members the global incidence of hospitalised pneumococcal pneumonia was 82.8 cases per 100,000 population-year (9.8 for bacteremic and 72.9 for non-bacteremic cases). Incidence substantially increased by age (34.9 in 50-64 years vs 88.7 in 65-79 years vs 231.5 in  $\geq 80$  years;  $p < 0.001$ ) and baseline-risk stratum (30.1, 119.1 and 240.7 in low-, intermediate- and high-risk stratum, respectively;  $p < 0.001$ ). Overall case-fatality was 4.9% (7.7% in bacteremic vs 4.5% in non-bacteremic;  $p = 0.059$ ). In multivariable models, high-risk stratum and oldest age were the strongest predictors for invasive and non-invasive cases, respectively.

**Conclusions:** The burden of pneumococcal pneumonia among adults is intermediate-low in Catalonia, but large incidences emerge among oldest persons and immunocompromised subjects.

**Key words:** Adults, Incidence, Mortality, Pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*.

Correspondencia:

Ángel Vila Córcoles  
Unitat de Suport a la Recerca Camp de Tarragona  
Institut Català de la Salut  
Rambla Nova, 124  
Tarragona, España  
avila.ign.ics@gencat.cat

Cita sugerida: Vila Córcoles A, Hospital Guardiola I, Ochoa Gondar O, Vila Rovira A, Aragón Pérez M, Satué Gracia E. Incidencia poblacional de neumonía neumocócica hospitalizada en adultos con distintos niveles de riesgo en Cataluña durante 2015, estudio EPIVAC. Rev Esp Salud Pública. 2019;93: 30 de abril e201904025.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* son una importante causa de morbi-mortalidad en todo el mundo<sup>(1)</sup>. En adultos, la neumonía es la manifestación clínica más frecuente de la infección neumocócica, aunque su incidencia real es difícil de estimar considerando que la mayoría de casos pueden cursar con hemocultivo negativo<sup>(2,3)</sup>. De hecho, existe una gran variabilidad en las tasas reportadas en diferentes estudios y regiones, habiéndose reportado tasas de incidencia que varían ampliamente entre 68 y 7.000 casos por 100.000 personas/año dependiendo de la metodología utilizada y la población de estudio<sup>(4,5)</sup>.

A lo largo de la pasada década, tras la comercialización de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente para uso pediátrico, diversos estudios reportaron cambios en la incidencia y distribución serotípica de la enfermedad neumocócica invasiva, tanto en los niños (efecto directo) como en los adultos (efecto indirecto por inmunidad de grupo)<sup>(6,7)</sup>. En España, durante el año 2011 se registraron un total de 10.861 episodios de hospitalización por enfermedad neumocócica en adultos, con una incidencia de 28,5 casos por 100.000 personas/año, de los que el 92% fueron neumonías<sup>(8)</sup>.

En la actualidad, considerando el posible impacto epidemiológico que pudiera derivarse de la introducción de la nueva vacuna neumocócica conjugada tridecaavalente (VNC13, comercializada en 2010 para reemplazar a la vacuna heptavalente en pediatría y aprobada en 2012 para su uso en adultos de alto riesgo), resulta imprescindible disponer de datos precisos y actualizados sobre la incidencia de la enfermedad neumocócica en distintas poblaciones durante las etapas anterior y posterior a la introducción de esta vacuna (incorporada al calendario de vacunación infantil con financiación pública universal en todas las Comunidades

Autónomas de nuestro país en 2016)<sup>(9)</sup>. En este contexto, el presente estudio analiza la incidencia poblacional de hospitalización por neumonía neumocócica (NN) según grupos de edad, sexo y distintos niveles de riesgo basal en adultos mayores de 50 años de Cataluña a lo largo del año 2015 (periodo inmediatamente anterior a la incorporación de la VNC13 como vacuna financiada públicamente en el calendario de vacunación infantil en Cataluña). Este artículo reporta resultados iniciales a la finalización del primer año de seguimiento del estudio EPIVAC (*Effectiveness of Pneumococcal and Influenza Vaccinations among Adults in Catalonia*), estudio de cohortes prospectivo de base poblacional dirigido a evaluar la efectividad de las vacunaciones antigripal y antineumocócica en la población >50 años de Cataluña<sup>(10)</sup>.

## SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio de cohortes prospectivo de base poblacional que incluyó toda la población  $\geq 50$  años con tarjeta sanitaria asignada a las 274 Áreas Básicas de Salud gestionadas por el Institut Català de la Salut (ICS) en las cuatro provincias de la Comunidad Autónoma de Cataluña. Los miembros de la cohorte fueron seguidos desde el inicio del estudio (01/01/2015) hasta la ocurrencia de algún evento (hospitalización por NN), traslado, muerte o finalización del seguimiento (31/12/2015). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas (CEIC) de la institución (CEIC Institut d'investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, expediente P14/134) y fue realizado conforme a los principios generales establecidos para estudios observacionales<sup>(11)</sup>.

Como fuente de datos para el establecimiento de la cohorte se utilizó el *Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria* (SIDIAP) de Cataluña<sup>(12)</sup>, base de datos de investigación que incluye los datos procedentes de las historias clínicas electrónicas

de atención primaria (eCAP) de los pacientes asignados a equipos de Atención Primaria del ICS en toda Cataluña, cuya validez y utilidad ha sido previamente reportada<sup>(13,14)</sup>. La información clínica registrada en eCAP/SIDIAP, que está codificada según los códigos diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión (CIE-10), fue utilizada para establecer las características basales (presencia de comorbilidades y/o factores de riesgo) entre los miembros de la cohorte. La base de datos

SIDIAP recoge esta información incluyendo los datos registrados desde el año 2005 hasta la actualidad en cada visita realizada en el ámbito de la Atención Primaria.

De acuerdo con los códigos CIE-10 registrados en eCAP/SIDIAP (ver **tabla 1**), los miembros de la cohorte fueron clasificados en 3 estratos de riesgo (bajo/intermedio/alto). El estrato de riesgo alto incluyó personas con asplenia anatómica o funcional, implante coclear,

<b>Tabla 1</b>			
<b>Códigos CIE-10 utilizados para establecer los estratos de riesgo basal en la población de estudio.</b>			
Comorbilidades/condiciones de riesgo		Código CIE-10	
<b>Estrato de riesgo alto</b>	Asplenia anatómica o funcional	D57,D73, Q89	
	Implante coclear	Z96.2, Z45.3	
	Fístulas de LCR	Z98.2	
	Inmunodeficiencia primaria	D80-D84	
	Infección por VIH	B20-B24	
	Síndrome nefrótico	N04, N39.1	
	Insuficiencia renal crónica severa (FG $\leq$ 30)	N18-N19	
	Transplante de médula ósea	Z94	
	Cáncer diagnosticado en los 5 años previos	C00 -C97	
	Radioterapia en los 12 meses previos	Z51.0, Z54.1	
	Tratamiento inmunosupresor en 12 meses previos	H02AB, L0 (códigos específicos de eCAP <sup>^</sup> )	
<b>Estrato de riesgo intermedio</b>	<b>Enfermedad pulmonar o respiratoria crónica</b>	Bronquitis crónica/enfisema	J41-J44
		Asma	J45-J46
		Otras enfermedades pulmonares crónicas	P27, E84, J47
	<b>Enfermedad cardíaca crónica</b>	Insuficiencia cardíaca	I50
		Cardiopatía isquémica	I20-I22, I25
		Otras enfermedades cardíacas crónicas	I05-I08, I11,I35-I37,I42, I51.7
	<b>Hepatopatía crónica</b>	Hepatitis vírica crónica	B18
		Cirrosis	K74
		Hepatitis alcohólica	K70
		Hepatitis vírica crónica	E10-E14
	<b>Diabetes mellitus</b>		E10-E14
	<b>Alcoholismo</b>		F17
	<b>Tabaquismo</b>		F10,G31.2,G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70

fístulas de LCR, inmunodeficiencia primaria, infección por VIH, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica severa (con filtrado glomerular  $\leq 30$  ml/min), trasplante de médula ósea, cáncer diagnosticado en los 5 años previos, tratamiento inmunosupresor/radioterapia en los 12 meses previos. El estrato de riesgo intermedio incluyó personas sin condiciones de riesgo mencionadas en el estrato 1 pero que presentaban enfermedad pulmonar o respiratoria crónica, enfermedad cardíaca crónica, hepatopatía crónica, diabetes mellitus, alcoholismo y tabaquismo. El estrato de riesgo bajo incluyó personas inmunocompetentes sin ninguna de las condiciones anteriores. Se asumió que la información contenida en eCAP/SIDIAP era completa, por lo que una comorbilidad/condición fue considerada como ausente si no estaba registrada/codificada.

Para identificar la ocurrencia de hospitalizaciones por neumonía neumocócica entre los miembros de la cohorte a lo largo del periodo de seguimiento (01/01/2015 a 31/12/2015) se utilizaron los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)<sup>(15)</sup> de altas hospitalarias reportadas por los hospitales de referencia del ámbito geográfico de la cohorte (un total de 64 hospitales de la “Xarxa d’Hospitals d’Utilització Pública” [XHUP] en Cataluña).

Los códigos diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión (CIE-9) registrados en el alta hospitalaria, en cualquier posición diagnóstica, fueron utilizados para establecer la ocurrencia de neumonía neumocócica (CIE-9: 481), diferenciándose casos bacteriémicos (código 481 acompañado de código 038.2, 320.1, 567.1 y/o 041.2) y casos no bacteriémicos (código 481 aislado).

Para considerar el estado vital de los miembros de la cohorte al final del seguimiento (activo/defunción/traslado) se utilizó la información administrativa periódicamente actualizada

en SIDIAP. Se consideró como letalidad cuando el paciente falleció (por cualquier causa) dentro de los primeros 30 días tras la fecha del ingreso.

Para el análisis estadístico se calcularon tasas de incidencia por 100.000 personas-año, considerando en el denominador la suma de persona-tiempo contribuida por cada miembro de la cohorte durante el periodo de estudio. Los intervalos de confianza (IC) al 95% para las tasas de incidencia fueron calculados asumiendo una distribución de Poisson para eventos infrecuentes. Las tasas de incidencia se basaron en el primer episodio de hospitalización por neumonía neumocócica ocurrido durante el periodo de estudio y, por tanto, no incluyen múltiples eventos por persona. Se emplearon la prueba de Chi-cuadrado y test exacto de Fisher, según fuese apropiado, en la comparación de proporciones para variables categóricas.

Modelos de regresión de Cox fueron usados para calcular “Hazard ratios” (HR) y estimar la asociación entre las distintas covariables y el tiempo hasta el primer evento durante el periodo de estudio<sup>(16)</sup>. Los modelos fueron ajustados por edad, sexo y estrato de riesgo. El nivel de significación estadística fue establecido para  $p < 0,05$  (bilateral). El software utilizado para el análisis fue el paquete estadístico IBM SPSS versión 24.0 para Windows.

## RESULTADOS

La cohorte de estudio incluyó 2.025.730 personas, de las que 932.072 (46%) eran hombres y 1.093.658 (54%) eran mujeres. Por estratos etarios, 1.017.176 (50,2%) tenían 50-64 años, 689.405 (34%) tenían 65-79 años y 319.149 (15,8%) tenían 80 años o más.

En total, 1.049.108 (51,8%) personas fueron clasificados en el estrato de bajo riesgo, 800.578 (39,5%) en el estrato de riesgo intermedio y 176.054 (8,7%) en el estrato de alto riesgo.

A lo largo del periodo de seguimiento, los 2.025.730 miembros de la cohorte fueron observados por un total de 1.990.701 personas-año, con un total de 1.648 primeros episodios de NN hospitalizada (196 casos bacterémicos y 1.452 no bacterémicos).

La incidencia fue de 82,8 casos por 100.000 personas-año (IC 95%: 77,7 a 88,1) para la NN total, siendo de 9,8 (IC 95%: 8,5 a 11,3) para la bacteriémica y 72,9 (IC 95%: 68,5 a 77,6) para la no bacteriémica.

Considerando la NN total, las tasas de incidencia aumentaron con la edad: 34,9 (IC 95%: 31,4 a 38,8) en 50-64 años, 88,7 (IC 95%: 81,8 a 96,2) en 65-79 años y 231,5 (IC 95%: 214,8 a 249,6) en

≥80 años. En relación al sexo, la incidencia fue de 106,7 (IC 95%: 100,2 a 113,5) en hombres y de 62,5 (IC 95%: 58,0 a 67,4) en mujeres.

Las tasas de incidencia variaron en función del estrato de riesgo basal de la población analizada: 30,1 (IC 95%: 26,8 a 36,6) en el estrato de bajo riesgo, 119,1 (IC 95%: 111,5 a 127,2) en el estrato de riesgo intermedio y 240,7 (IC 95%: 218,1 a 265,7) en el estrato de alto riesgo.

La **tabla 2** muestra el número de sujetos, el tiempo de seguimiento, el número absoluto de eventos y las tasas de incidencia específicas para la NN bacteriémica y no bacteriémica según el sexo, la edad y estrato de riesgo de la población de estudio.

<b>Tabla 2</b>								
<b>Número de sujetos, tiempos de seguimiento, eventos y tasas de incidencia de hospitalización por neumonía neumocócica (invasiva y no invasiva) según edad, sexo y estrato de riesgo en personas mayores de 65 años de Cataluña durante 2015.</b>								
Variables		Seguimiento (personas/año)	NN invasiva			NN no invasiva		
			Eventos	TI	IC 95%	Eventos	TI	IC 95%
<b>Edad (en años)</b>	50-64 (n=1.017.176)	1.010.606	62	6,1	(4,7-7,9)	288	28,5	(25,4-31,9)
	65-79 (n=689.405)	679.857	83	12,2	(9,7-15,3)	520	76,5	(70,0-83,6)
	≥ 80 (n=319.149)	300.238	51	16,7	(12,4-22,1)	644	214,5	(197,8-232,5)
<b>Sexo</b>	Hombre (n=932.072)	914.176	117	12,8	(10,7-15,4)	858	94,0	(88,0-100,4)
	Mujer (n=1.093.658)	1.076.525	79	6,9	(5,5-8,6)	594	55,2	(50,9-59,8)
<b>Estrato de riesgo</b>	Bajo (n=1.049.108)	1.039.298	33	3,2	(2,2-4,5)	279	26,8	(23,9-30,0)
	Intermedio (n=800.568)	784.782	112	14,3	(11,7-17,5)	823	106,1	(98,9-113,7)
	Alto (n=176.054)	166.622	51	30,6	(22,7-40,4)	350	210,1	(188,9-233,6)
<b>Total (n=2.025.730)</b>		<b>1.990.701</b>	<b>196</b>	<b>9,8</b>	<b>(8,5-11,3)</b>	<b>1.452</b>	<b>72,9</b>	<b>(68,5-77,6)</b>

NN: neumonía neumocócica; TI: tasa de incidencia por 100.000 personas/año; IC: intervalo de confianza.

Del total de 1.648 casos de NN, 755 (46,7%) ocurrieron en invierno, 345 (21,3%) en primavera, 137 (8,5%) en verano y 380 (23,5%) en otoño. Considerando solo los casos bacteriémicos, la distribución estacional no cambió sustancialmente (44,8% en invierno, 21,2% en primavera, 10,9% en verano y 23,0% en otoño).

La letalidad fue del 4,9% (81/1648), siendo del 7,7% (15/196) en casos bacteriémicos y del 4,5% (66/1452) en casos no bacteriémicos (p=0,059). Por grupos etarios, la letalidad fue del 2,6% (9/350) en personas de 50-64 años, del 2,7% (16/603) en personas de 65-79 años y del 8,1% (56/695) en personas ≥80 años (p<0,001). La mortalidad no difirió significativamente según sexo, siendo del 4,6% (45/975) en hombres y del 5,3% (36/673) en mujeres (p=0,498). Según estratos de riesgo basal, el índice de letalidad fue del 4,8% (15/312) en sujetos de bajo riesgo, del

4,3% (40/935) en sujetos de riesgo intermedio y del 6,5% (26/401) en sujetos de alto riesgo (p = 0,231).

En el análisis multivariante, además del sexo masculino (HR: 1,67; IC 95%: 1,51 a 1,84), la edad (HR: 5,16 [IC 95%: 4,52 a 5,88] para personas mayores de 80 años en comparación con los de 50-64 años) y el estrato de riesgo basal (HR: 4,98 [IC del 95%: 4,28 a 5,80] para los sujetos de alto riesgo en comparación con los sujetos de bajo riesgo) aparecieron fuertemente asociados con un mayor riesgo de neumonía neumocócica total. La **tabla 3** muestra los modelos multivariantes de Cox evaluando separadamente el riesgo de neumonía neumocócica invasiva, no invasiva y total. El estrato de riesgo basal fue el predictor más fuerte para los casos invasivos, mientras que la edad fue el más fuerte predictor para los casos no invasivos.

**Tabla 3**  
**Riesgos ajustados de sufrir neumonía neumocócica en personas mayores de 50 años de Cataluña, 2015. Análisis multivariante mediante regresión de Cox.**

Variables		NN invasiva			NN no invasiva			NN total		
		HR	(IC 95%)	p	HR	(IC 95%)	p	HR	(IC 95%)	p
<b>Edad (en años)</b>	50-64	1,00	(referencia)	-	1,00	(referencia)	-	1,00	(referencia)	-
	65-79	1,65	(1,18-2,30)	0,003	2,33	(2,01-2,69)	<0,001	2,21	(1,93-2,52)	<0,001
	≥80	1,98	(1,35-2,89)	<0,001	5,87	(5,09-6,77)	<0,001	5,16	(4,52-5,88)	<0,001
<b>Sexo</b>	Mujer	1,00	(referencia)	-	1,00	(referencia)	-	1,00	(referencia)	-
	Hombre	1,54	(1,15-2,06)	0,003	1,69	(1,52-1,88)	<0,001	1,67	(1,51-1,84)	<0,001
<b>Estrato de riesgo</b>	Bajo	1,00	(referencia)	-	1,00	(referencia)	-	1,00	(referencia)	-
	Intermedio	3,93	(2,65-5,81)	<0,001	3,07	(2,67-3,52)	<0,001	3,16	(2,77-3,60)	<0,001
	Alto	7,47	(4,77-11,69)	<0,001	4,72	(4,02-5,54)	<0,001	4,98	(4,28-5,80)	<0,001

NN: neumonía neumocócica; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

## DISCUSIÓN

El presente estudio analizó la incidencia poblacional de neumonía neumocócica entre adultos >50 años de Cataluña durante 2015, año previo al inicio de la financiación pública de la vacuna conjugada tridecavalente para la población infantil menor de dos años en esta Comunidad Autónoma<sup>(9)</sup>.

Como hallazgos principales, los datos muestran una incidencia global de 82,8 casos de NN por 100.000 personas-año, aunque en algunos subgrupos analizados la incidencia fue considerablemente superior, aumentando drásticamente con la edad y el nivel de riesgo basal de la población estudiada. Destaca también que la incidencia fue casi el doble en hombres que en mujeres.

Aunque las poblaciones y los periodos de estudio no son exactamente comparables, las tasas de incidencia de neumonía neumocócica hospitalizada observadas en el presente estudio no difieren sustancialmente de las reportadas en otros estudios españoles que usaron el CMBD: 101 por 100.000 en personas >65 años en la Comunidad Valenciana durante 1995-2001 y 96 por 100.000 en población >65 años en España durante 2011<sup>(8,17)</sup>.

Resaltamos que en el análisis multivariante el estrato de riesgo basal fue el factor que más fuertemente se asoció con la ocurrencia de casos bacterémicos mientras que el aumento de la edad se asoció más fuertemente con la ocurrencia de casos sin bacteremia. Son escasos en la literatura los datos específicos sobre incidencia de neumonía neumocócica en pacientes con distintas condiciones de riesgo, aunque los datos publicados muestran una mayor frecuencia de casos en pacientes con comorbilidades<sup>(18)</sup>.

Destacamos también que la incidencia de NN entre las personas de edad avanzada ( $\geq 80$

años) es muy elevada en comparación con otros grupos de edad (cuatro veces mayor que en personas de 65-79 años y ocho veces mayor que en personas de 50-64 años) y subrayamos la importancia de una adecuada estrategia de prevención en estas personas de mayor edad. En este sentido, cabe señalar que la vacunación antineumocócica con la vacuna polisacárida 23 valente se recomienda para todas las personas de edad  $\geq 65$  años (con o sin condiciones de riesgo), pero no se recomienda la revacunación rutinaria a pesar de que existe una disminución en los títulos de anticuerpos circulantes 5-10 años tras la vacunación<sup>(19,20,21,22)</sup>.

Como principales fortalezas del presente estudio señalamos el gran tamaño y representatividad de la cohorte estudiada, que incluye más de 2 millones de personas >50 años y que representa aproximadamente el 75% de la población catalana en este grupo de edad<sup>(23)</sup>, así como su capacidad para estimar tasas específicas de incidencia por grupos etarios, sexo y nivel de riesgo basal de la población estudiada. La utilidad y validez de la base de datos de investigación “SIDAP” (utilizada para establecer las características basales de la cohorte) ha sido previamente reportada<sup>(13,14)</sup>. Asimismo, el sistema CMBD de altas hospitalarias se ha mostrado anteriormente como una herramienta útil en estudios epidemiológicos sobre la enfermedad neumocócica en nuestro país y, a pesar de algunas reconocidas limitaciones, puede proporcionar una aproximación razonable a la carga total de hospitalizaciones por estas infecciones en la población<sup>(8,17)</sup>.

Como principal limitación, en ausencia de un diseño prospectivo específico que utilice técnicas microbiológicas avanzadas para un diagnóstico etiológico de la enfermedad neumocócica (tales como PCR de rutina, hemocultivo, cultivo de esputo y pruebas de antígeno urinario en todos los pacientes con neumonía), el presente estudio no está libre de

posibles sesgos de clasificación al considerarse en el alta hospitalaria como NN algunos casos que no lo eran (habiéndose establecido un diagnóstico simplemente por sospecha clínica pero sin confirmación microbiológica) o bien algunas neumonías realmente neumocócicas no hayan sido codificadas como tales (al no confirmarse con pruebas complementarias)<sup>(24,25)</sup>.

Los resultados observados en el presente estudio se sitúan cerca del límite inferior de los rangos de incidencia y letalidad por NN en países de renta alta, las incidencias varían entre 68 y 7.000 casos por 100.000 y la letalidad oscila entre el 3% y 42% (dependiendo de los grupos etarios analizados y la severidad de los casos incluidos en los distintos estudios)<sup>(4,5)</sup>.

En España, durante 2011 se produjeron un total de 10.861 altas hospitalarias con código diagnóstico relacionado con enfermedad neumocócica (un 92% de las mismas correspondientes a neumonía neumocócica), con una incidencia estimada de 28,5 casos por 100.000 personas-año (96 por 100.000 en personas  $\geq 65$  años)<sup>(8)</sup>. Si consideramos posibles tendencias, en un estudio que ha comparado las tasas de hospitalización por enfermedad neumocócica en las distintas Comunidades Autónomas de nuestro país durante los periodos 2007-2009 y 2011-2013 (trienios anterior y posterior a la introducción de la VNC13 en pediatría), se ha reportado una disminución de los casos de neumonía en todos los grupos etarios (predominantemente en niños), aunque se ha constatado también un preocupante aumento de casos de septicemia en la población  $>65$  años<sup>(26)</sup>.

En Cataluña, según datos procedentes del Sistema de Notificación Microbiológica durante el periodo 2010-2014, la incidencia de casos de enfermedad neumocócica invasiva (un 74% de los cuales eran neumonías bacteriémicas) entre personas  $>65$  años ascendió a 31,6 casos por 100.000 personas-año (14,8 causados

por VNC13-serotipos y 16,8 causados por serotipos no incluidos en la VNC13)<sup>(27)</sup>. Según esa misma fuente, en Cataluña se reportaron 9 casos de neumonía neumocócica invasiva por 100.000 habitantes-año durante el periodo 2012-2014 (5,3 en personas de 20-64 años y 23,8 en personas  $\geq 65$  años)<sup>(28)</sup>, lo cual es ligeramente superior a lo observado en el presente estudio durante 2015 donde incidencias de 6,1, 12,2 y 16,7 por 100.000 han sido observadas entre personas de 50-64, 65-79 y  $\geq 80$  años, respectivamente.

Como principal conclusión, la incidencia global de hospitalizaciones por neumonía neumocócica en adultos  $>50$  años de Cataluña durante 2015 puede calificarse como intermedia-baja (82,8 casos por 100.000 personas-año), aunque cabe resaltar que las personas de edad avanzada ( $\geq 80$  años) y los individuos con condiciones de alto riesgo (inmunocompromiso/asplenia) sufrieron incidencias considerablemente altas (alcanzando 240 casos por 100.000 personas-año). Los estudios de vigilancia epidemiológica deberán continuar monitorizando la incidencia de enfermedad neumocócica en los adultos, con objeto de evaluar posibles efectos directos e indirectos derivados del uso de la nueva vacuna conjugada tridecavalente en el calendario de vacunaciones infantiles y en adultos de alto riesgo en nuestro país.

## CONTRIBUCIONES

AVC y IHG escribieron y editaron el manuscrito; MAP y ESG obtuvieron y revisaron los datos; OOG y AVR realizaron los análisis estadísticos; AVC coordinó el estudio. Los dos primeros autores contribuyeron de forma similar en este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies



- of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:1133-1161.
2. Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 563-74.
  3. Fedson DS, Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999; 17 Suppl 1:S11-8.
  4. Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 5:45-51.
  5. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, Schmitt HJ, Welte T. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med*. 2018;137:6-13.
  6. 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.
  7. 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.
  8. Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1900-5.
  9. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, enero 2015. Calendario de Vacunación y Salud Pública. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/actividadCisns15.pdf>. Consultado el 12 de enero de 2019.
  10. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragón M, Vila-Rovira A, Gomez-Bertomeu F, Magarolas R, Figuerola-Massana E, Raga X, Perez MO, Ballester F. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: results from the EPIVAC cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018; 18:196.
  11. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Consultado el 12 de diciembre de 2018.
  12. Sistema de Información para el desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP). Disponible en: <http://www.sidiap.org/>. Consultado 10 diciembre de 2018.
  13. Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil MM, Hermosilla E, Ramos R et al; Grupo SIDIAP. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 2012 ;138:617-21.
  14. García-Gil MM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, Rodríguez J, Williams T, Van Staa T, Bolibar B. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011,19:135-145.
  15. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico. Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización (CMBD-H). Disponible en: <https://pestatistico.inteligenciadegestion.msbs.es/publicoSNS/Comun/DefaultPublico.aspx> Consultado el 7 de diciembre de 2018.
  16. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time to Event Data. New York: John Wiley & Sons, 1999.
  17. Comes Castellano AM, Lluch Rodrigo JA, Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Sanz Valero M. Incidencia de

- las neumonías neumocócicas en el ámbito hospitalario de la Comunidad Valenciana durante el periodo 1995-2001. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:517-25.
18. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, Mensa J, Blasi F, Torres A. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013; 144: 999-1007.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1-24.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63:822-5.
21. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio de 2015. Disponible en [http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo\\_Gruposriesgo.pdf](http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf). (Consultado el 18 de diciembre de 2018).
22. Generalitat de Catalunya. Prevenció de la malaltia pneumocòccica en adults a Catalunya. Disponible en: <http://www.gencat.cat/temes/cat/salut.htm> (Consultado 16 enero de 2019).
23. Institut de estadística de Catalunya (IDESCAT). Generalitat de Catalunya. Cerca de població. Disponible en: <http://www.idescat.cat/poblacio/> Consultado 10 enero de 2019.
24. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32:305-16.
25. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013; 8:e60273.
26. Georgalis L, Mozalevskis A, Martínez de Aragón MV, Garrido-Esteba M. Changes in the pneumococcal disease-related hospitalisations in Spain after the replacement of 7-valent by 13-valent conjugate vaccine. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis*.2017; 36:575-583.
27. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Ardanuy C, Pallarés R, Domínguez A, Jané M; Catalan Working Group on Invasive Pneumococcal Disease. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine* 2018; 36:7744-7452.
28. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Hernández S, Muñoz-Almagro C, Pallarés R, Jané M, Grup de Treball de Vigilància de la Malaltia Pneumocòccica Invasiva a Catalunya. Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. Epidemiologia de la malaltia pneumocòccica invasiva a Catalunya. Informe 2012-2014. Disponible en: [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/vigilancia\\_epidemiologica/documents/arxius/malaltia\\_neumococcia\\_invasiva\\_informe\\_2012\\_2014.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/malaltia_neumococcia_invasiva_informe_2012_2014.pdf) (Consultado 15 abril de 2019).