

Impacto de las peticiones de detección de antígeno en orina y su porcentaje de positividad en la incidencia de casos esporádicos de neumonía por *Legionella* en Castellón

Juan B. Bellido¹
M. Rosario Moreno²
Manuel Canós³
Alberto Arnedo¹
Lourdes Safont¹
Concha Herrero¹

¹Sección de Epidemiología Centro de Salud Pública de Castellón
²Laboratorio de Microbiología Hospital General de Castellón
³Laboratorio de Microbiología Hospital de la Plana Castellón

Correspondencia:
Juan B. Bellido
Sección de Epidemiología Centro de Salud Pública de Castellón
Avda. del Mar, 12
12003 Castellón
E-mail:
bellido_jua@gva.es

Resumen

Fundamentos: En este trabajo se evalúa el impacto que tiene el número de peticiones de análisis y su porcentaje de positividad sobre la endemia de legionelosis registrada de un área de la provincia de Castellón durante el periodo de implantación de la prueba (2001-2003).

Métodos: Se excluyeron las peticiones repetidas y los casos asociados a brotes. Se estimó el incremento de casos esporádicos y del porcentaje de positividad mediante el riesgo relativo, tomando como referencia el primer año.

Resultados: Hubo 2.068 peticiones correspondientes a 1.819 enfermos. El porcentaje de enfermos positivos fue de 2,3%, sin diferencias significativas entre laboratorios o años. El número de casos esporádicos se incrementó en 9,3 veces (2,8-30,7).

Conclusiones: El incremento de casos esporádicos registrados aparece como un artefacto. El aumento de peticiones de análisis incrementan el número de casos diagnosticados como efecto de arrastre, de modo que el aspecto pseudoepidémico del periodo tendría un componente de endemia descubierta cuya magnitud se podría estimar a partir de este indicador. Convendría, por otra parte, conocer los criterios de petición en cada hospital y las características de los enfermos con resultados negativos.

Palabras clave: *Legionella*. Antígeno en orina. Porcentaje de positividad. Epidemiología.

Summary

Purpose: This work aims to ascertain the impact of the total number of urine antigen tests performed and the percent of positive results on the endemic level of legionellosis registered in an area of Castellón (Spain) during the period of introduction of this analytic method (2001-2003).

Methods: Repeated analysis and outbreak associated cases were excluded from laboratory records. The increment of sporadic cases and percent of positive results were calculated by computing the relative risk (RR) with the first year as reference.

Results: There were 2068 test performed from 1819 patients. The percent of positive results was 2.3%, without statistical differences between laboratories and years. The

increment of endemic level registered resulted in a RR = 9.3 (2.8-30.7).

Conclusions: The rise on registered sporadic cases appears as an artefact. The increment of patients with analysis reveal an endemic component of this pseudoepidemic period whose magnitude can be estimated by this indicator. However, clinical criteria of analytical petitions in each setting and characteristics of patients with negative results should be taken into account.

Key words: *Legionella*. Urinary antigen. Percent Positive. Epidemiology.

Introducción

El primer brote de legionelosis conocido, diagnosticado retrospectivamente, data de 1957¹, luego hubo otros identificados del mismo modo. Después de 1976, año en que fue identificada la bacteria², los casos pudieron ser diagnosticados en tiempo real, y la mayoría lo han sido por infecciones causadas por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 (Lp SG1). A partir del uso generalizado de la prueba del antígeno en orina, a finales de los 90, se incrementaron las posibilidades diagnósticas de brotes y, sobre todo, de los casos esporádicos que determinan la endemia de esta enfermedad. No obstante, el nivel de endemia sobre el que acaecen los brotes no es bien conocido todavía y su cuantificación depende, en parte, de las prácticas de petición de esta prueba a los laboratorios.

Con el fin de valorar el impacto de la cantidad de peticiones de la prueba del antígeno en orina y del porcentaje de resultados positivos sobre la incidencia anual de casos esporádicos, se estudió la evolución de estos dos indicadores durante el periodo de implantación de esta técnica de análisis, el trienio 2001-2003, en el Área 2 de la provincia de Castellón, que cubre casi el 80% de la población provincial.

Tabla 1.
Incidencia de legionelosis en la provincia de Castellón, según el registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria

Año	Total EDO	Casos de brotes*	Casos esporádicos (%)
2001	4	0	4 (100)
2002	38	18	20 (52,6)
2003	44	8	36 (81,1)
Total	86	26	60 (69,8)

*Cuatro brotes: 2 nosocomiales y 2 comunitarios

Tabla 2.
Peticiónes de determinación de antígeno de Legionella en orina en dos hospitales del Área 2 de la provincia de Castellón (381.654 habitantes)

Año	Peticiones totales	Peticiones positivas (%)	Enfermos con petición*	Positivos casos esporádicos (%)
2001	317	7 (2,2)	297	3 (1,0)
2002	576	17 (3,0)	499	11 (2,2)
2003	1175	48 (4,1)	1023	28 (2,7)
Total	2068	72 (3,5)	1819	42 (2,3)

*Sustrayendo los casos de brotes y las peticiones repetidas a un mismo paciente

Tabla 3.
Evolución anual de casos esporádicos de neumonía por Legionella en el Área 2 de la provincia de Castellón: Tasas, porcentaje de análisis positivos y riesgo relativo (RR) anual con su intervalo de confianza al 95% (IC)

Año	Tasa por 100.000	RR (IC)	Porcentaje positivos*	RR (IC)
2001	0,79	1	1,01	1
2002	2,88	3,7(1,0-13,1)	2,20	2,2(0,6-7,8)
2003	7,34	9,3(2,8-30,7)	2,74	2,7(0,8-8,9)

*A la prueba de antígeno de Legionella en orina

Métodos

Para contextualizar los resultados de los laboratorios, previamente se examinaron los datos recogidos en el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en la provincia. Después, se revisaron las peticiones de antígeno en orina en los laboratorios de los dos hospitales públicos del Área 2 en los que disponían de la técnica de análisis (Hospital General y Hospital de la Plana), y se listaron los nombres de todos los pacientes. Fueron excluidos los enfermos pertenecientes a los brotes y las peticiones repetidas, de manera que el total de incluidos fueron los pacientes con alguna petición y los resultados positivos de los casos esporádicos. Se definió como caso a los pacientes con al menos un resultado positivo en la prueba. Si un enfermo tenía varios resultados positivos solo se contabilizó uno. Se calcularon los porcentajes de enfermos positivos del total de pacientes en cada año y se compararon las proporciones en los dos hospitales mediante el Chi cuadrado. Para valorar el incremento de casos esporádicos observado y el del porcentaje de positivos en el siste-

ma cerrado de los laboratorios (es decir, sin tener en cuenta otras fuentes de identificación de casos), se calcularon los riesgos relativos para cada año tomando como año de referencia 2001. Se ha usado para todo ello el programa Epi Info v 6.04. Los análisis de laboratorio, previa concentración de la orina, se realizaron con el kit Binax NOW (Binax).

Resultados

Entre los años 2001 y 2003 en la provincia de Castellón (485.173 habitantes) la incidencia de casos de legionelosis se multiplicó por diez, pasando de 4 casos en 2001 a 44 casos en 2003. Más del 95% fueron diagnosticados por antigenuria positiva. Hubo 4 brotes, 2 comunitarios y 2 nosocomiales. El porcentaje de casos esporádicos fue del 70%, comparable al de otros lugares³⁻⁵, con un incremento notable en ese periodo (Tabla 1).

Todos los casos fueron pacientes hospitalizados aquejados de neumonía por Legionella. El número de análisis pasó de 317 a 1.175 (Tabla 2). Hubo un total de 2.068 peticiones (1.174 en un hospital y 894 en otro). El porcentaje de pruebas positivas sobre el total de peticiones fue 3,5% (por hospitales: 3,6% y 3,1%; valor p = 0,51). Tras excluir las solicitudes y resultados repetidos y seleccionar los casos esporádicos, quedaron 1.819 enfermos (1.058 en un hospital y 770 en otro) de los que 42 fueron positivos, lo que supone un 2,3% (intervalo de confianza 95% = 1,7-3,1), sin diferencia estadísticamente significativa entre los dos hospitales (1,9% y 2,9%; p = 0,180). Sólo dos de estos casos no constaban en el registro de las EDO.

La incidencia de casos esporádicos en el área fue muy superior en 2003 que en 2001, con un RR = 9,3 (2,8-30,7) (Tabla 3). El incremento habido de enfermos con petición también fue estadísticamente significativo, pasando de 297 a 1.023, RR = 3,4 (3,0-3,9). Por el contrario, el incremento en el porcentaje de enfermos positivos fue inferior y sin significación estadística, RR = 2,7 (0,8-8,8).

Discusión

Se observó un incremento en más de nueve veces del número de casos esporádicos diagnosticados en los laboratorios. Ese incremento relativo tiene dos factores principales: uno, el correspondiente al número de enfermos a los que se les pide el análisis, y

otro, el correspondiente al porcentaje de resultados positivos. El primero aumentó más y de forma estadísticamente significativa y el segundo no lo hizo así. Cabe subrayar que este último es presumiblemente un indicador de la endemia y por lo tanto el ascenso de los casos fue atribuible fundamentalmente al aumento de las peticiones y no al de la incidencia real. En una situación como la nuestra en la que el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) tiene una buena sensibilidad y cuyos casos son diagnosticados en su inmensa mayoría mediante el test del antígeno en orina, los resultados del sistema de laboratorios serán muy semejante a los del SVE en conjunto.

Es verdad que serogrupos distintos Lp SG1 no son diagnosticados mediante la prueba de orina y excepcionalmente puede haber reacciones con otros serogrupos⁶, pero este serogrupo es el más frecuente en casos humanos. También es cierto que modificaciones en la técnica de análisis que mejoren la sensibilidad, o en los criterios de petición del test de la orina u otros factores tendrán impacto en la endemia registrada. Convendría profundizar en el conocimiento de los criterios de petición de análisis en cada lugar, sus fluctuaciones temporales y las características clínicas y epidemiológicas del grupo de enfermos con resultados negativos en la prueba de antígeno en orina; pero no disponemos de datos para ello. En nuestra área y en el periodo de estudio el porcentaje de positivos fue algo superior al 2% y bastante estable entre hospitales, con pequeñas fluctuaciones atribuibles al azar. Es un dato que otorga consistencia a estos resultados a pesar de que no se investigaron formalmente los criterios de petición en cada hospital. El periodo del estudio es corto, pero recae en un momento importante en el que se da comienzo a una nueva etapa en el uso de métodos diagnósticos en el área. Fue en el año 2000 cuando uno de los hospitales introdujo la prueba de orina (85 peticiones, 2 positivas), pero no lo hizo el otro hospital hasta 2001. Entre 1997 y 2000 solo se notificó al SVE, en total, un caso en la provincia.

Otros estudios se han centrado en los cambios relativos en los métodos diagnósticos a lo largo de los últimos años, mostrando cómo la serología y el cultivo cayeron en desuso mientras aumentaba el uso del test de la orina y, a su compás, el número de casos declarados al SVE⁷⁻⁸. Nuestros resultados complementan este enfoque añadiendo un parámetro hasta ahora menos descrito, el porcentaje de resultados positivos.

En un hospital italiano, durante el mismo trienio de nuestro trabajo, encontraron un 6% de resultados positivos entre 612 pacientes, pero sin distinguir entre casos esporádicos y otros⁹. Según un estudio sobre

rentabilidad de pruebas diagnósticas realizado en los años 1999 y 2000 en Alcoy, donde ha habido reiterados brotes de *Legionella*, la proporción incluyendo meses epidémicos fue de un 23% (201/865), y en los meses de menor incidencia, entre enero y junio de 2000, el porcentaje de positivos se redujo al 13%¹⁰. A pesar de que las comparaciones deben ser tomadas con cautela por el posible efecto de los distintos criterios de petición, la inclusión o no de casos epidémicos y otros factores, las cifras podrían indicar que existen diferencias acusadas y variaciones en los niveles endémicos regionales, diferencias atribuibles a condiciones reales (ambientales, del microorganismo o de la población) que vale la pena conocer.

Hay guías para conducir la investigación de un solo paciente de la enfermedad del legionario ante la eventualidad de que forme parte de alguna agrupación de casos¹¹. También se ha aconsejado centrar los esfuerzos en el estudio de brotes¹², que requieren participación multidisciplinar¹³. Pero a pesar de que la presentación en forma de brotes, a veces de inusual genio epidémico, es la más temida, los casos esporádicos merecen atención epidemiológica. En áreas de elevada endemia, la identificación de algunos casos asociados o pequeños brotes podría inducir a aumentar el número de peticiones y con ello el número de casos diagnosticados, como efecto de arrastre, de modo que el incremento epidémico absoluto tendría un componente de endemia descubierta cuya magnitud se podría estimar a partir de este indicador.

Nosotros hemos valorado el impacto de las peticiones de la prueba en orina en la incidencia basal de casos esporádicos en nuestra área durante un periodo caracterizado por un ascenso evidente del número de casos registrados. No ha aumentado de manera clara el porcentaje de positividad y, por tanto, el incremento absoluto de casos esporádicos aparece como un artefacto, consecuencia del mayor uso de la técnica diagnóstica.

Agradecimientos

Al Dr. Alfonso García del Busto, Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital General que facilitó la tarea de búsqueda de casos en el registro del laboratorio.

Bibliografía

1. Osterholm MT, Chin TD, Osborne DO, *et al.* A 1957 outbreak of Legionnaires' disease associated with a

- meat packing plant. *Am J Epidemiol* 1983;117:60-7.
2. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory diseases. *N Engl J Med* 1977;297:1197-203.
 3. Carmona G, Cardeñosa N, Domínguez A, Salleras L. Epidemiología descriptiva de la legionelosis en Cataluña 1997-2000. *Med Clin* 2002;119(Supl. 2):25-8.
 4. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:506-26.
 5. Benito JR, Montejo JM, Cancelo L *et al.* Neumonía comunitaria por Legionella pneumophila serogrupo 1. Estudio de 97 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;2:394-400.
 6. Okada C, Fura F, Wada A, Inagawa H, Lee GH, Matsushita H. Cross-reactivity and sensitivity of two Legionella urinary antigens from EIA and Binax NOW, to extracted antigens from various serogroups of L. pneumophila and other Legionella species. *Microbiol Immunol* 2002;46:51-4.
 7. Alvarez J, Oyaga N, Escofet A, Codony F, Orcau A, Oliva JM. Legionelosis comunitaria en las comarcas de Barcelona entre 1992 y 1999: características epidemiológicas y métodos diagnósticos. *Med Clin* 2001;117:495-6.
 8. Alvarez J, Oyaga N, Codony F, Orcau A, Escofet A, Oliva JM. Influencia de la detección de antígeno urinario en la vigilancia epidemiológica de la legionelosis en la evolución de los enfermos. Comarcas de Barcelona (1992-2000). *Gac Sanit* 2002;16(Supl. 1):97.
 9. Montagna MT, Napoli C, Tato D, Spilotros G, Como D, Barbuti S. Legionellosis in Apulia (Italy): an under-evaluated disease. *Ann Ig* 2005;17:3-9
 10. López P, Chinchilla A, Andreu M, Pelaz C, Sastre J. El laboratorio de microbiología en el brote de Legionella spp en la comarca de Alcoy: rentabilidad de las diferentes técnicas diagnósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:435-8.
 11. Lee JV. Guidelines for investigating single cases of legionnaires' disease. *Comm Dis Public Health* 2002; 5:157-62.
 12. Plasència A, Caylà JA. Towards legionnaires' disease control: epidemiological or environmental surveillance? *J Epidemiol Community Health* 2003;57:396-7.
 13. Caylà JA, Jansà JM, Pañella H, Maldonado R, Gracia J, Plasència A. Investigación de brotes comunitarios de legionelosis. *Med Clin* 2002;119(Supl.2):50-5.