

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Epidemiología de la neumonía y legionelosis en España

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Enrique Gea Izquierdo

DIRECTORES

Paola Elizabeth Leone Campo

Fernando Ortega Pérez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Epidemiología de la neumonía y legionelosis en España

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Enrique Gea Izquierdo

DIRECTOR

Paola Elizabeth Leone Campo
Fernando Ortega Pérez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
MÉDICO-QUIRÚRGICAS. Línea 7: Salud Pública y Humanidades
Médicas

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil



EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS EN
ESPAÑA

ENRIQUE GEA IZQUIERDO

TESIS DOCTORAL

Madrid, 2020

Directores:

Dña. Paola Elizabeth Leone Campo

D. Fernando Ortega Pérez

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS EN ESPAÑA

Dña. PAOLA ELIZABETH LEONE CAMPO, Profesora-Investigadora de la Facultad de Ciencias de la Salud “Eugenio Espejo” de la Universidad UTE, y

D. FERNANDO ORTEGA PÉREZ, Profesor Principal de la Escuela de Salud Pública de la Universidad San Francisco de Quito

CERTIFICAN:

Que el Ldo. D. **ENRIQUE GEA IZQUIERDO** está realizando bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada “**EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS EN ESPAÑA**”, para aspirar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid (**mención “Doctor Internacional”**). Y para que conste y surta efectos donde proceda, firmamos el presente certificado.

Dña. Paola Elizabeth Leone Campo

D. Fernando Ortega Pérez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
MÉDICO-QUIRÚRGICAS. Línea 7: Salud Pública y Humanidades
Médicas

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil



Dña. PAOLA ELIZABETH LEONE CAMPO y D. FERNANDO ORTEGA PÉREZ,
Profesores de la Universidad UTE y Universidad San Francisco de Quito,
respectivamente

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de Tesis Doctoral está siendo realizado por el Licenciado en Ciencias Biológicas D. **ENRIQUE GEA IZQUIERDO** en el Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil de la Universidad Complutense de Madrid. Y para que conste y surta efectos donde proceda, firmamos el presente certificado.

Madrid, 8 de septiembre de 2020

Dña. Paola Elizabeth Leone Campo

D. Fernando Ortega Pérez

El proyecto de Tesis Doctoral que lleva por título “**EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS EN ESPAÑA**”, ha sido presentado por el **Ldo. D. Enrique Gea Izquierdo** para aspirar al grado de **Doctor** por la Universidad Complutense de Madrid (mención “**Doctor Internacional**”), siendo dirigido por **Dña. Paola Elizabeth Leone Campo** y **D. Fernando Ortega Pérez**, Profesores de la Universidad UTE y Universidad San Francisco de Quito, respectivamente

Madrid, 8 de septiembre de 2020

Fdo. Enrique Gea Izquierdo

Olivos, la trampa, la b6tica, la azotea, el brasero, monta1as en el infinito (atardecer), el mar, La Mancha y Despe1aperros, La Dehesa, la despensa, las jorobadas, los toldillos que se mueven, el *ñiki-ñiki*, mis melodías, las ruedas, el *fiufí*, los cactucillos floreados, los macas (clásicos) y la admirada del pelo gris. Eres la VIDA.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a aquellas personas e instituciones que hicieron posible la realización de esta tesis doctoral. En particular, a mis directores de tesis y al Dr. Francisco Javier Carricondo Orejana tutor y Coordinador del Programa de Doctorado “Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas”, por su confianza y apoyo. Asimismo, al Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada de la Real Academia Nacional de Medicina, sin cuya ayuda no hubiera sido posible el desarrollo de este trabajo; al Dr. Luis Alfonso Arraez Aybar por orientarlo y al Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil (anteriormente Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia) de la Universidad Complutense de Madrid por acogerme.

Adicionalmente, quería agradecer a mi familia (todos presentes) y amigos por su apoyo incondicional y por lo que me conceden a diario. Un recuerdo muy patente a quien estuvo y “ya no está”, y los que “siempre estarán”.

No puedo olvidar mencionar un agradecimiento a lo que me permite la vida y por obsequiarme de manera esperanzadora seguir haciendo lo que me gusta. Gracias a todo y a todos.

ÍNDICE

Página núm.

Resumen..... 11

Abstract..... 13

**PARTE I: EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS
EN ESPAÑA..... 15**

1. Introducción..... 15

1.1. Enfermedades respiratorias: neumonía y legionelosis

1.1.1. Neumonía

1.1.1.1. Ámbitos de la neumonía

1.1.1.2. Epidemiología

1.1.1.3. Neumonía en niños

1.1.1.4. Prevención y control

1.1.1.5. Factores de riesgo

1.1.2. Legionelosis

1.1.2.1. Epidemiología

1.1.2.2. Prevención y control

1.1.2.3. Factores de riesgo

1.2. Contexto legislativo en España

Antecedentes..... 41

2. Justificación y pregunta de investigación..... 42

3. Objetivos..... 43

3.1. General

3.2. Específicos

4. Personas y métodos..... 43

4.1. Población de estudio

4.2. Diseño del estudio

4.2.1. Tipo de investigación

4.2.2. Tipo de estudio

4.3. Lugar y tiempo del estudio

4.4. Fuentes de datos

4.5. Criterios de inclusión

Criterios de exclusión

4.6. Variables del estudio

4.7. Análisis estadístico

4.7.1. Descriptivo

4.7.1.1. Neumonía

| | |
|---|------------|
| 4.7.1.1.1. Casos registrados | |
| 4.7.1.1.2. Evolución de los casos | |
| 4.7.1.2. Legionelosis | |
| 4.7.1.2.1. Sistema de vigilancia | |
| 4.7.1.2.2. Definición de caso (legionelosis) | |
| -Criterio clínico | |
| -Criterio de laboratorio | |
| -Clasificación de casos | |
| 4.7.1.2.3. Definición de alerta por caso de enfermedad de declaración obligatoria (EDO) urgente y brote | |
| -Notificación y comunicación de casos y brotes | |
| 4.7.1.3. Relación entre evolución legislativa de prevención de la legionelosis, casos registrados y mortandad | |
| 4.7.1.3.1. Estado de la legionelosis en España | |
| 4.7.2. Comparativo | |
| 4.8. Programa estadístico | |
| 5. Resultados | 61 |
| 5.1. Estadística descriptiva | |
| 5.1.1. Neumonía | |
| 5.1.1.1. Casos registrados | |
| 5.1.1.2. Evolución de los casos | |
| 5.1.1.2.1. Serie 1992-2001 | |
| 5.1.1.2.2. Serie 2010-2015 | |
| 5.1.2. Legionelosis | |
| 5.1.2.1. Serie 1997-2002 | |
| 5.1.2.2. Serie 2010-2015 | |
| 5.1.3. Relación entre evolución legislativa de prevención de la legionelosis, casos registrados y mortandad | |
| 5.1.3.1. Estado de la legionelosis en España | |
| 5.1.3.1.1. Serie 1997-2002 | |
| 5.1.3.1.2. Serie 2005-2015 | |
| 5.2. Estadística comparativa | |
| 6. Discusión | 100 |
| 7. Conclusiones | 107 |
| Conclusions | 111 |
| 8. Recomendaciones | 115 |
| 9. Limitaciones | 116 |
| 10. Referencias bibliográficas (parte I) | 117 |
| 11. Lista de términos | 136 |
| 12. Relación de términos e indicadores | 138 |
| 13. Tablas de sistema respiratorio | 140 |
| 14. Lista de tablas | 144 |
| 15. Lista de figuras | 147 |

PARTE II: ANEXOS

Artículos indexados.....149

-Artículo 1:

Gea-Izquierdo, E. Legionelosis, ¿una nueva realidad en la República del Ecuador?. Salud Uninorte. 2015;31(2):385-393.

- Artículo 2:

Gea-Izquierdo, E. Mortalidad por neumonía en Andalucía. Revista Costarricense de Salud Pública. 2016;25(1):1-7.

- Artículo 3:

Gea-Izquierdo, E. Legionelosis asociada con viajes en España, serie 1997-2002. Archivos de Medicina (Manizales). 2017;17(2):251-258.

- Artículo 4:

Gea-Izquierdo, E. Avances de la Neumonía en Europa en la Década de los Noventa. UTCiencia. 2017;4(2):123-128.

- Artículo 5:

Gea-Izquierdo, E. Tendencias de mortalidad por afección del sistema respiratorio y neumonía en España: Serie 1992-2001. Journal of the Selva Andina Research Society. 2018;9(2):68-79.

- Artículo 6:

Gea-Izquierdo, E. Legionelosis en España, 2010-2015. Biomédica (aceptado).

- Artículo 7:

Gea-Izquierdo, E. Vigilancia epidemiológica de la legionelosis en España: 2005-2015. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas (aceptado).

- Artículo 8:

Gea-Izquierdo, E. Mortalidad por neumonía y legionelosis en España: un estudio de series temporales. Revista Médica de Chile (en revisión).

Capítulos de libro.....196

-Gea-Izquierdo, E. "Legionellosis: Epidemiology, clinical features and control strategies". Nova Science Publishers, Inc. In: Advances in Medicine and Biology. Volume 96. Chapter 7. Edited by Leon V. Berhardt. ISBN: 978-1-63484-506-9. 2016. New York.

-Gea-Izquierdo, E. "Bacterial pneumonia: Epidemiology, causes, risk factors and clinical fundamentals". Nova Science Publishers, Inc. In: Enterococci and bacterial diseases. Risk factors, molecular biology and antibiotic resistance. Edited by Cary G. Henderson. ISBN: 978-1-53612-194-0. 2017. New York.

Recensión.....300

-Gea-Izquierdo, E. Increased mortality from infectious pneumonia after occupational exposure to inorganic dust, metal fumes and chemicals. Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. 2016;9(3).

| | |
|--|-----|
| Indexación de los artículos | 306 |
| Referencias bibliográficas (parte II) | 307 |

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS EN ESPAÑA

RESUMEN

La neumonía es una enfermedad respiratoria originada por agentes biológicos. Presenta gran importancia en salud pública, por ser la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo, con distribución diferente en función del desarrollo de los países en los que acontece. Asimismo, la legionelosis es una enfermedad respiratoria con origen bacteriano que se presenta bajo dos diferentes formas clínicas: la infección pulmonar (Enfermedad del Legionario) y la forma no neumónica (Fiebre de Pontiac). Su agente inductor, la bacteria *Legionella*, es capaz de contaminar los sistemas antrópicos de agua partiendo desde reservorios naturales y asociarse a diferentes tipos de edificios, instalaciones y equipos; con la posibilidad de dispersarse a través de aerosoles. El objetivo de esta tesis es caracterizar la epidemiología por neumonía y legionelosis en España en las series 1992-2001 y 2005-2015. En particular, expresado según la tasa de altas, casos y mortalidad. En España la tasa ajustada de altas por neumonía (población europea, x 100.000 habitantes) se incrementa fundamentalmente a lo largo de los años en ambos sexos, con una gran variabilidad en casi todos los grupos etarios. La legionelosis tiene implicación en el ámbito comunitario, nosocomial y EWGLINET; afectando al número de casos en todos los ámbitos y, en especial, en los brotes y casos en los años 1997, 1998 y 2000 de la primera serie y un número mayor de casos notificados en los últimos años de la segunda. Respecto a la mortalidad por neumonía la primera serie muestra una tendencia relativamente estable y similar según sexo, afectando preferentemente al masculino. A pesar de que la mortalidad de la neumonía en España disminuye en ambos sexos en algunos grupos de edad (especialmente en < 5 años), en > 75 años permanece aproximadamente estable. En años recientes de la segunda serie la mortalidad por neumonía aumentó ostensiblemente. Para la legionelosis las defunciones tuvieron la misma relevancia que los casos en los años indicados en la primera serie, mientras que la mortalidad aumentó en el último periodo. Adicionalmente, la implementación nacional de la normativa no ha sido suficientemente eficaz en el

control de la enfermedad. Se identifica una mayor mortalidad con un aumento de los años (series) por lo que, atendiendo a su epidemiología, la legionelosis sigue presentándose como un reto que superar en España. La conjunción de medidas de salud pública y comunicación del riesgo podría redundar en un incremento del conocimiento de los mecanismos de contención del agente, por lo que se mejoraría la prevención y control de la enfermedad; remarcando la importancia del marco legislativo como medio frente a la aparición de la legionelosis. Además, el análisis de las series temporales podría arrojar información relevante del comportamiento de la enfermedad y del ámbito de desarrollo del agente inductor de la misma. Por ello, se sugiere la instauración de estrategias para la disminución de la neumonía, con especial atención a los niños y personas de mayor edad; así como la mejora en el diagnóstico y el fomento de prácticas relativas a la prevención y el tratamiento.

EPIDEMIOLOGY OF PNEUMONIA AND LEGIONELLOSIS IN SPAIN

ABSTRACT

Pneumonia is a respiratory disease caused by biological agents. It's of great relevance in public health, as leading individual cause of infant mortality worldwide, with a different distribution depending on the development of the countries in which it occurs. Likewise, legionellosis is a respiratory disease with a bacterial origin and two different clinical forms: pulmonary infection (Legionnaires' disease) and non-pneumonic form (Pontiac fever). It's inducing agent, *Legionella* bacterium, can contaminate anthropic water systems from natural reservoirs and link with different types of buildings, facilities and devices; with the possibility of spreading through aerosols. The objective of this thesis is to characterize the epidemiology of pneumonia and legionellosis in Spain (1992-2001 and 2005-2015 time series). In particular, expressed according to discharge rate, cases and mortality. In Spain, pneumonia adjusted discharge rate (European population, x 100,000 inhabitants) fundamentally increases over the years in both sexes, with great variability in almost all age groups. Legionellosis impacts in community, nosocomial and EWGLINET settings; affecting the number of cases and, especially, outbreaks and cases in 1997, 1998 and 2000 of the first series and a greater number of reported cases in the last years of the second. With respect to pneumonia mortality, the first series shows a relatively stable and similar tendency according to sex, preferably affecting male. Although pneumonia mortality in Spain decreases in both sexes in some age groups (especially < 5 years), > 75 years remains approximately stable. In recent years of the second series, pneumonia mortality increased significantly. Legionellosis deaths had the same relevance as cases in the years indicated in the first series, while mortality increased in the last period. Additionally, national regulation compliance has not been sufficiently effective in the control of the disease. A higher mortality with an increase in the years (series) was identified. Therefore, according to the epidemiology, legionellosis continues as a challenge to overcome in Spain. The conjunction of public health measures and risk communication could result in a knowledge increase of mechanisms to contain the agent,

so that the prevention and control of the disease would be improved; highlighting the relevance of the legislative framework as a barrier against legionellosis. In addition, time series analysis could show relevant information on the behavior of the disease and the agent development scope. Therefore, it's suggested the establishment of strategies for the reduction of pneumonia, with special attention to children and the elderly; as well as the improvement in diagnosis and the promotion of practices related to prevention and treatment.

PARTE I: EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS EN ESPAÑA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS: NEUMONÍA Y LEGIONELOSIS

Las enfermedades respiratorias tienen un alto impacto a nivel mundial con una gran repercusión en términos de mortalidad. La distribución global de esta es heterogénea, inclusive en Europa. Las tasas de mortalidad por enfermedades respiratorias más elevadas en el año 2009 se registraron en Irlanda, Reino Unido, Bélgica (datos de 2005), Dinamarca y Portugal. Con un promedio de 43,6 muertes por 100.000 habitantes, estas enfermedades fueron la tercera causa de muerte más común en la UE-27, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Dentro del grupo de las enfermedades respiratorias la causa de muerte más frecuente fueron las enfermedades crónicas seguidas de la neumonía¹.

En España, la mortalidad por enfermedades respiratorias ha aumentado considerablemente²; lo que resalta la importancia de la prevención, el tratamiento y la educación de la sociedad con vistas a reducir la prevalencia de las mismas. Dicho aumento se debe principalmente al infradiagnóstico, envejecimiento y tabaquismo. Así, las tres causas de muerte que tuvieron más relevancia en España en el año 2011 fueron las enfermedades del sistema circulatorio (30,5 % del total de defunciones), los tumores (28,2 %) y las enfermedades del sistema respiratorio (10,9 %). Estas últimas presentaron una tendencia ascendente con un aumento de un 4,9 % después de haber disminuido en los dos años anteriores. Adicionalmente, mientras que en el año 2011 las enfermedades del sistema circulatorio causaron 118.327 defunciones y los tumores 109.341, las enfermedades del sistema respiratorio arrojaron un total de 42.243 muertes¹. En ese mismo año las tasas crudas por 100.000 habitantes por enfermedades del sistema respiratorio fueron de 108,1 en hombres y 75,6 en mujeres.

En el año 2010 España presentó unas tasas estandarizadas por 100.000 habitantes (Unión Europea) según la causa de muerte “sistema respiratorio”³ de 45,2 frente a 487,6 para todas las causas y 41,1 en la UE-27. Adicionalmente, respecto a la mortalidad por enfermedades del sistema respiratorio hay que indicar que existe una mayor afectación de hombres frente a mujeres, estando relacionada con el envejecimiento^{4,5}, ya que la gran mayoría de los fallecimientos se registran en personas de 65 años o más. Así por ejemplo, en la serie 1992-2001, y referido a los años potenciales de vida perdidos por afección del sistema respiratorio según el sexo del individuo (tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000 habitantes, tabla 2), en ambos sexos se observó una disminución en los años según fecha más reciente, a excepción del año 1999 y con cifras menos elevadas en el caso de las mujeres con respecto a los hombres. Además, en esta serie se puede apreciar como el número de defunciones por afección del sistema respiratorio se mantiene aproximadamente entre 11.950 y 26.350 (tabla 15), con variaciones en ese intervalo, destacando que el número de defunciones es ostensiblemente mayor en el caso de los hombres que en las mujeres. Para los hombres, la edad media a la defunción por afección del sistema respiratorio osciló entre 75 y 79 años por lo que se produjo a una edad avanzada. En las mujeres la edad es aún mayor situándose entre los 81 y 84 años (tabla 16). Las tasas ajustadas por edad por población europea por 100.000 habitantes para los dos sexos y por afección del sistema respiratorio indican una cierta similitud en el rango (no estadístico) de las mismas, siendo bastante menor el de las mujeres con respecto al de los hombres (tabla 17).

1.1.1. Neumonía

Tal y como se ha indicado, las enfermedades respiratorias son consideradas de gran relevancia en términos de morbilidad y mortalidad mundial. Atendiendo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas son las responsables del 14 % de todas las muertes. Entre ellas, las referidas a las infecciones del tracto respiratorio inferior varían entre 31 (x

100.000 hab.) en países desarrollados hasta 91 (x 100.000 hab.) en aquellos con baja renta per cápita⁶. El 2010 Global Burden of Disease Study indicó que las infecciones citadas, incluyendo la neumonía, eran la cuarta causa más común de muerte mundial, siendo superadas únicamente por las cardiopatías isquémicas, el derrame cerebral y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; tratándose de la segunda razón más frecuente respecto a años de vida perdidos⁷. Sin embargo, en el año 2015, este estudio indicó que las infecciones del tracto respiratorio inferior, incluida la neumonía, se posicionaban en la tercera causa global de muerte más común, superadas únicamente por la enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular⁸. Por lo tanto, globalmente, la neumonía es un serio problema de salud pública, siendo una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad; en particular, respecto a las enfermedades infecciosas, constituye la mayor causa de muerte en el mundo. Uno de los motivos fundamentales en el incremento de la mortalidad global es el impacto de la neumonía en las enfermedades crónicas, junto con el aumento de la edad y factores inherentes al agente infeccioso⁹. Así, *Streptococcus pneumoniae* es uno de los más relevantes¹⁰. A nivel mundial, la enfermedad fue responsable aproximadamente de 2.377.000 muertes en el año 2016. La mortalidad varió según el índice sociodemográfico (SDI), de la octava causa más común en los grupos con alto SDI a la causa más común de muerte en el grupo de naciones de bajo SDI¹¹. En el mundo, tal y como se ha indicado, la neumonía es una causa frecuente de fallecimiento¹², tratándose de la sexta causa de muerte general y la causa infecciosa más común de defunción, con una tasa global del 14 %. De hecho, la neumonía es la quinta a novena causa de muerte en los países desarrollados^{13,14}. En el ámbito hospitalario no supera el 2 %, pudiendo alcanzar el 24 % en pacientes hospitalarios e incluso superando un 40 % en enfermos de cuidados intensivos¹⁵. La neumonía se asocia con un exceso de mortalidad en comparación con otros eventos agudos¹⁶, con un impacto adverso en la supervivencia mucho más allá de la hospitalización aguda inicial¹⁷⁻¹⁹. No obstante, los estudios existentes relativos a predictores de mortalidad a largo plazo posteriores a la neumonía a veces resultan contradictorios²⁰⁻²⁴.

En la Unión Europea, la neumonía permanece como la causa más frecuente de muerte por infección, especialmente en los ancianos y aquellos con comorbilidades²⁵⁻²⁹. Aun considerando las bajas tasas globales en Europa, existe una variación significativa en la mortalidad por neumonía entre los países y regiones geográficas³⁰⁻³², con un aumento en la mayoría de los países de la Unión Europea y sustanciales variaciones en las tendencias entre países y sexos³³.

En España el estudio de las defunciones por neumonía ubica la importancia de este tipo de causa de muerte y su relevancia en comparación con otras enfermedades. Así por ejemplo, ocupa el puesto octavo (hombres) y noveno (mujeres) en el orden de causa de mortalidad más relevante para la serie 1992-2001 y grupo de edad > 85 años. En esta serie las defunciones se encuentran en el intervalo aproximado 3.170-4.260, presentando valores menores en la mujer con respecto al hombre³⁴.

1.1.1.1. Ámbitos de la neumonía

Los dos principales ámbitos de la neumonía son: el comunitario (neumonía adquirida en la comunidad-NAC, no hospitalario) y el relacionado con el medio hospitalario (neumonía adquirida en el hospital-NAH). Esta última puede ser contraída durante o después de una estancia hospitalaria (como p. ej. en unidades de terapia intensiva y centros de diálisis). Por ello, es usual que el agente que comúnmente causa la neumonía sea dependiente del tipo de ámbito.

La NAC constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad, infectando en Estados Unidos cada año de forma creciente a cuatro millones de personas³⁵, de las cuales el 20 % requiere hospitalización posterior. Consecuentemente, es un gran contribuidor al coste y consumo de recursos para el cuidado de la salud. Cuando la etiología de la enfermedad no es identificada en los pacientes, el tratamiento es a

menudo empírico, propuesto para los agentes biológicos más comunes. Para el tratamiento de la NAC existen una variedad de agentes farmacéuticos, siendo el más notable la cefalosporina y los derivados de la penicilina, los antibacterianos macrólidos/azólidos, las nuevas tetraciclinas y las más recientes fluoroquinolonas “respiratorias”. La elección de un medicamento normalmente se relaciona con la conformidad del paciente, el perfil de acontecimientos adversos y la presencia de resistencia. De estos hoy la resistencia parece ser el principal factor y *Streptococcus pneumoniae* la causa más común de NAC³⁶. Aunque este patógeno permanece como la bacteria más comúnmente implicada en este tipo de neumonía otros patógenos respiratorios atípicos han sido aislados, con un aumento en la frecuencia³⁷; destacando igualmente *Haemophilus influenzae* tipo b, ciertos virus y el hongo *Pneumocystis jiroveci*³⁸. Destacar que la presentación atípica clínica de pacientes con NAC fue inicialmente reconocida y documentada hace cincuenta años, siendo eventualmente la causa de neumonía en este grupo *Mycoplasma pneumoniae* y más recientemente *Chlamydia pneumoniae*. Debido al patrón de susceptibilidad antimicrobiano *Legionella* ha sido agrupado conjuntamente con las anteriores, presentando un mayor cuadro clínico agudo³⁹.

La neumonía es entre las infecciones nosocomiales la segunda más común y suele prevalecer en los pacientes que están ventilados mecánicamente. La neumonía nosocomial contribuye de manera destacada a la mortalidad de los pacientes, aconteciendo aproximadamente en el 50 % de las muertes por infecciones adquiridas en los hospitales. Varios son los factores que sitúan a los pacientes en riesgo para el desarrollo de una neumonía nosocomial⁴⁰, incluyendo una estancia hospitalaria de larga duración y epidemiología local. Ciertos estudios han demostrado que la iniciación de terapias empíricas apropiadas es esencial para la mejora de los resultados de los pacientes y la reducción de la mortalidad⁴¹. Tal y como se ha comentado y a pesar de la existencia de distintos agentes biológicos potencialmente causantes de una neumonía, es

cierto que el conocimiento de las estadísticas de mortalidad correspondientes a dicha enfermedad nos puede dar una idea de la repercusión que tiene en la sociedad en términos de salud.

1.1.1.2. Epidemiología

En algunos países la infección aguda del tracto respiratorio inferior causa más enfermedad y muerte que cualquier otra infección; como es el caso de Estados Unidos. De hecho, estas infecciones causan también una mayor carga de enfermedad en todo el mundo que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la malaria, el cáncer o los ataques cardíacos⁴². En lo relativo a la neumonía la prevalencia de varios patógenos y la epidemiología de la enfermedad varían ampliamente entre países y regiones, lo que dificulta la discusión precisa de la carga internacional de la enfermedad. Anualmente, la neumonía afecta aproximadamente a 450 millones de personas, el siete por ciento del total mundial, y da como resultado unos 4 millones de muertes. Tiene presencia mundial, pero la infección es más frecuente en las áreas subdesarrolladas, especialmente en partes del sur de Asia y África subsahariana. En países en desarrollo se ha estimado una incidencia mundial de casos de neumonía clínica de 0,29 eventos por niño y año, lo cual implica 150,7 millones de episodios nuevos al año, mientras que en el mundo desarrollado no se dispone de datos comparables. La incidencia estimada de neumonías clínicas presenta su mayor valor en el sureste de Asia (0,36 eventos por niño y año), por delante de África (0,33) y el Mediterráneo oriental (0,28), y requieren hospitalización por neumonía grave de 7-13 % de casos. En el mundo desarrollado la incidencia anual de neumonía se estima en torno a 33 x 10.000 en niños menores de 5 años y 14,5 x 10.000 en niños de 0 a 16 años. Sin embargo, la incidencia de la NAC en niños menores de 5 años es aproximadamente 0,026 episodios por niño y año, lo que induce que más del 95 % de todos los casos mundiales de neumonía clínica en niños pequeños acontecen en los países en desarrollo^{43,44}.

La neumonía aguda en los Estados Unidos es la sexta causa más común de muerte y la primera en infección relacionada con la mortalidad. La incidencia es de 170-280 / 10.000, los costos de tratamiento superan los 12 billones de dólares y el tratamiento hospitalario cuesta 25 veces más que el tratamiento ambulatorio. En 2003, la tasa de mortalidad ajustada por edad causada por influenza y neumonía fue de 20,3 por 100.000 personas⁴⁵. Las estimaciones de la incidencia de NAC varían de 4 millones a 5 millones de casos por año, y alrededor del 25 % requieren hospitalización⁴⁶. Se estima que NAH se produce en 250.000 personas por año, lo que representa alrededor del 15 al 18 % de todas las infecciones nosocomiales^{47,48}.

Otros autores consideran que la carga y la epidemiología de la enfermedad han sido difíciles de describir con suficiente precisión debido a la falta de una definición adecuada de neumonía con fines epidemiológicos y de pruebas sensibles y específicas para establecer la etiología bacteriana⁴⁹. A pesar de importantes avances, las dimensiones del problema clínico planteado por la neumonía siguen siendo enormes. Después de los logros iniciales alcanzados con los antibióticos de primera generación, la tasa de mortalidad por neumonía no ha cambiado de manera apreciable en los últimos 50 años⁵⁰. En general, la mortalidad es del 1% en pacientes no hospitalizados, 13,7 % en pacientes hospitalizados, 19,6 % en pacientes con bacteriemia y <36,5 % en unidades de cuidados intensivos.

Por relevancia, la epidemiología de las infecciones bacterianas por neumonía incluye: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* no tifoidea. Para el caso de *Streptococcus pneumoniae* representa > 50 % de la bacteriemia. Indicar, que la incidencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* podría ser menor en las regiones donde se administran las vacunas; sin embargo, existe un mayor riesgo de *Haemophilus influenzae* B, enfermedad meningocócica invasiva.

1.1.1.3. Neumonía en niños

Es conocido que la neumonía es una enfermedad respiratoria que puede resultar mortal⁵¹. Especialmente afecta a niños en países en desarrollo⁵², presentándose cada año más de 150 millones de casos de neumonía, requiriendo hospitalización en más de una decena de millón⁴³. Neumonía y diarrea son consideradas las dos mayores causas de muerte en el mundo en niños menores de cinco años^{53,54}. Sin embargo, es posible la reducción de la mortalidad asociada con la neumonía en la comunidad. De hecho, la OMS apunta que la adopción de políticas adecuadas y la promoción de la salud son fundamentales para este fin⁵⁵. Asimismo, la asignación de recursos económicos dirigidos a programas específicos y la integración de actividades para el tratamiento de la neumonía a nivel comunitario son aspectos básicos para la disminución de la mortalidad. Adicionalmente, la OMS indica que el fomento de prácticas de prevención y tratamiento, junto con la implicación de las entidades gubernamentales, no gubernamentales y comunitarias, mejoraría la asistencia sanitaria de primer nivel; reforzando los lazos entre los centros sanitarios, su personal y la comunidad.

La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo, superando en niños menores de cinco años al total de muertes por el sida, malaria y sarampión⁵⁶. Diversos autores han descrito esta mortalidad en el mundo^{53,57-59} a pesar de la dificultad para realizar las estimaciones y las diferencias entre el mundo desarrollado y no desarrollado, calculando que en la actualidad hay más de 2 millones de muertes cada año en niños menores de 5 años⁶⁰. Sin embargo, la distribución de la mortalidad para la enfermedad es desigual⁶¹, sobresaliendo África con un 45 % de las muertes totales atribuibles para esta enfermedad⁶² contrastando con una baja tasa de mortalidad en países desarrollados⁶³. Por el contrario, las tasas de mortalidad en niños en la mayoría de los países en desarrollo varían entre 60 a 100 por 1.000 nacidos vivos y una quinta parte de estas muertes se debe a la neumonía⁵⁶. Por lo tanto, la neumonía provoca

aproximadamente un 19 % de todas las muertes acontecidas en el mundo en niños menores de cinco años^{44,53}, estando fuertemente vinculada a la malnutrición, falta de acceso a cuidados sanitarios y pobreza⁶⁴.

La enfermedad constituye la principal causa de muerte infantil en niños por debajo de 5 años en países con desarrollo medio o bajo. En este grupo de edad la enfermedad registra una mortalidad mundial anual del 18 %, que corresponde un 20 % a países poco desarrollados y un 4,3 % a desarrollados⁵⁴. En el año 2000 se estimaron 13,8 millones de casos de neumonía neumocócica con 741.000 muertes en niños menores de 5 años, la mayoría de ellos acontecidos en el sureste de Asia (38,6 %), África (27,6 %) y la región del Pacífico occidental (17 %)⁶⁵. Respecto a *Haemophilus influenzae* se estima unos 7,9 millones de casos mundiales anuales de neumonía para la misma edad, lo que supone 292.000 muertes⁶⁶ aunque la incidencia de neumonía en niños disminuye con la edad⁴³. Estimaciones más recientes⁵² muestran que para el 2011, 1,3 millones de neumonías fueron mortales, con una alta proporción de muertes en los dos primeros años de vida.

Hay que resaltar que tres cuartas partes de las neumonías presentes en niños menores de cinco años acontecen en 15 países, destacando India y China, y estos representan 74 % de los casos anuales mundiales⁴⁴. Tal y como se ha indicado, para el descenso de la incidencia de la enfermedad es necesario la realización de intervenciones de carácter preventivo, en especial: la vacunación periódica, alimentación complementaria, lactancia exclusiva, reducción de la contaminación del aire interior⁶⁷ y administración de suplementos de zinc^{68,69}. Además, el aumento en la calidad de la atención sanitaria y la asistencia en la comunidad ayuda a reducir eficazmente la enfermedad⁷⁰. De hecho, los programas comunitarios⁷¹ para el tratamiento de la neumonía han indicado que el uso correcto de antibióticos es una medida eficaz para combatirla y la vacunación contra la tosferina, el sarampión y el *Haemophilus influenzae* tipo b contribuirían a disminuir la incidencia de las infecciones de las vías respiratorias.

En el 2007 la neumonía representaba casi el 20 % de las muertes en el mundo⁷², seguida de la diarrea⁵⁴. Tal y como se ha indicado a nivel mundial fallecen todos los años aproximadamente 1,8 millones de niños menores de cinco años, con representación de más de un 98 % de las muertes por neumonía en 68 países⁷³; principalmente en Asia Sudoriental y África, por lo que puede considerarse una pandemia. Además, se estima que entre 11 y 20 millones de niños con neumonía al año requieren hospitalización y que más de 2 millones morirán como consecuencia de la enfermedad⁵⁶.

1.1.1.4. Prevención y control

Las estrategias de control en torno a la neumonía pasan por el diagnóstico oportuno, el tratamiento, la prevención y protección considerando la gestión de los casos⁷⁴, la vacunación⁷⁵, la prevención y gestión de la infección por VIH, la mejora de la nutrición y reducción del bajo peso al nacer y el control de la calidad del ambiente interior^{67,76,77}. Adicionalmente, la promoción de la lactancia materna y el suplemento de zinc son elementos importantes en la prevención de la enfermedad. Hay que añadir que las estrategias para reducir las tasas de bajo peso al nacer y malnutrición⁷⁸ también prevendrían la neumonía, por lo que deberían de ser mejoradas. El uso de las nuevas tecnologías podría disminuir la contaminación del aire interior lo que afectaría positivamente a la disminución de la incidencia de la enfermedad.

Las estrategias de prevención de la transmisión del VIH vía madre-hijo y la profilaxis en niños de la neumonía generada por *Pneumocystis jiroveci* deberían ser promovidas en los países donde el VIH es prevalente. Además, hay que resaltar que la neumonía es a veces un resultado pandémico de la influenza. Por ello, la preparación frente a esta última debería suponer la prevención y el control de la primera. Es preciso matizar que aunque las vías de transmisión de la enfermedad son la respiratoria y parenteral, es procedente el estudio en profundidad en lo relativo a los modos de contagio de algunos de los

agentes infecciosos productores de la neumonía. De hecho, su identificación aportaría nuevas perspectivas en la prevención y tratamiento de la enfermedad⁷⁹; con lo que más de 1 millón de vidas podrían salvarse al año si las intervenciones sobre las anteriores se hiciesen realidad.

Las acciones de prevención y el control de la neumonía deben ser herramientas que incrementen la conciencia relativa de que la enfermedad es la mayor causa de muerte en niños⁵⁶. A raíz de ello, la guía en el aumento del uso de intervenciones con beneficio satisfactorio sería de gran utilidad. La efectividad y viabilidad de ellas junto con el hecho de que sean asequibles redundaría en la supervivencia mundial infantil, fundamentalmente en las poblaciones más vulnerables. En las zonas que presenten alta mortalidad por neumonía, se debería poner más interés en aquellas intervenciones que impactasen directamente en las defunciones relacionadas, reconociendo el derecho infantil relativo a la protección, prevención y tratamiento efectivo. En particular, la prevención de la neumonía infantil pasaría por la vacunación contra el sarampión, la tosferina, el *Streptococcus pneumoniae*⁸⁰ y el *Haemophilus influenzae* b⁸¹. Además, tal y como se ha indicado anteriormente, la prevención frente al VIH en los niños es fundamental, junto con la profilaxis mediante cotrimoxazol en infectados y expuestos, y el suplemento con zinc en niños con diarrea. La mortalidad infantil se reduciría mediante el empleo de guías estandarizadas que sirvan para la identificación y el tratamiento de la neumonía en la comunidad e igualmente dirigidas al medio hospitalario y a los centros de salud de primer nivel.

La mayoría de los países están implementando intervenciones orientadas al control de la neumonía, especialmente a través de diferentes programas. Algunos de los avances frente a esta situación consideran la identificación de grupos de actuaciones específicas para cada país que incluyan las vías para llevarlas a cabo, asegurando que van dirigidas a las comunidades de alto riesgo y contemplando la posibilidad de incluir nuevas

intervenciones. En especial, es necesario el refuerzo entre los programas que se planteen, los ministerios de salud y otras instituciones que dispongan servicios sanitarios. De nada serviría la sinergia anteriormente descrita si las intervenciones⁸² no fuesen focalizadas a los puntos demandantes de salud.

Cabe pensar que las actuaciones previas no presentan una total eficacia sin una vigilancia sanitaria adecuada y continua. Algunas de las recomendaciones fundamentales en la prevención y control de la neumonía en los países incluyen la instauración de grupos de acción nacionales, la generación de políticas de salud, el análisis situacional de la enfermedad, el desarrollo de programas de actuación y la implantación de redes para la lucha colaborativa frente a la enfermedad. No cabe duda de que otros factores ineludibles son la cobertura de vacunación, la promoción de la lactancia materna y la gestión de los casos⁸³. El impulso en la aplicación de estrategias de aumento de la supervivencia infantil debe ir enfocado, entre otros, a la disminución de la mortalidad por neumonía. Para ello es prioritario el diagnóstico oportuno, el monitoreo, la evaluación y el seguimiento de actividades que sirvan para mejorar la medida del progreso de mejora en la protección de la salud. La asistencia sanitaria también representa un papel fundamental en este proceso, en particular: la revisión, adaptación y desarrollo de tecnología con orientación operativa y de gestión. El empleo escalonado de las vacunas, medicamentos y equipos de uso dirigido, unido a programas determinados, servirían para reducir el gasto sanitario y la mejora en resultados futuros. La búsqueda de métodos efectivos de diagnóstico de la neumonía y su origen en la comunidad y en centros de primer nivel aportarían nuevas evidencias en la reducción de la mortalidad por neumonía. De esta forma, se puede pensar que existe una oportunidad de intervención dirigida a la protección de la salud que incluya, junto con lo anteriormente descrito, la implicación de las distintas comunidades afectadas sumadas a los esfuerzos colaborativos de ámbito internacional. Por ello, la vigilancia epidemiológica juega un papel fundamental en la evolución de la enfermedad y su mortalidad; en especial el análisis de su expresión a

través de series temporales que presenten sus posibles cambios en función de distintos indicadores.

En relación a la enfermedad se han establecido algunos resultados con horizonte en el 2025⁸⁴. Fundamentalmente se trata de reducir la mortalidad en niños menores de cinco años de edad a menos de 3 por 1.000 nacimientos, la cobertura al 90 % de vacunas de relevancia sanitaria (con un 80 % de cobertura por distritos), acceso al 90 % de gestión de casos de neumonía (con un 80 % de cobertura por distritos), un mínimo de 50 % de cobertura de lactancia exclusiva durante los primeros seis meses de vida y la eliminación del VIH pediátrico. Es fundamental la asunción de objetivos claros de disminución del impacto de la neumonía, pues se estima que, de no haber un desarrollo sostenible en la prevención y control de la enfermedad, 1,24 millones de niños menores de cinco años morirán por neumonía cada año⁸⁴. Solo en el caso de que se incremente la implantación de acciones de intervención, el número de muertes infantiles podrá disminuir anualmente. Dichas acciones podrían venir mediadas por el uso de datos epidemiológicos, con el objeto de identificar grupos de alto riesgo o sin atención sanitaria temprana, y el desarrollo de actuaciones dirigidas hacia ellos. El progreso en el estudio de la enfermedad podría determinarse por el establecimiento de indicadores de uso estandarizado.

1.1.1.5. Factores de riesgo

La neumonía es transmisible por inhalación de microorganismos de un individuo infectado. Sin embargo, la mayoría de los casos son atribuibles a la autoinfección con uno o más tipos de agentes biológicos que se localizan en la nariz y la boca. Asimismo, la enfermedad puede presentar particularidades en algunas poblaciones. En alcoholicos, el agente *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el más común aunque *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* también son patógenos importantes. Los

pacientes diabéticos entre 25 y 64 años son cuatro veces más propensos a contraer neumonía y, durante el embarazo, de experimentar un parto prematuro o un parto con bajo peso al nacer. Los ancianos son tres veces más proclives a presentar bacteriemia neumocócica, con una mortalidad 3 a 5 veces mayor que los menores de 65 años, presentación de síntomas atípicos (afebril, debilidad, síntomas gastrointestinales, delirio, confusión) y hasta 1/3 no manifestará leucocitosis.

Los factores de riesgo de NAC incluyen: edad (adulto mayor) y sexo, antecedentes recientes o exposición a infecciones virales o de influenza, historial de consumo de tabaco o alcohol, entornos de atención médica, comorbilidades y factores de estilo de vida (enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus y obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, contacto con niños, VIH y mala higiene bucal). Los referidos a NAH son: adulto mayor, disposición de enfermedad pulmonar crónica, nivel alterado de conciencia, aspiración, traqueotomía, pacientes inmunocomprometidos, ventilación mecánica y otros.

En general, los principales factores de riesgo para los agentes biológicos más relevantes son los siguientes:

- *Streptococcus pneumoniae*: demencia, convulsiones, insuficiencia cardíaca, ACV, alcoholismo, tabaquismo, EPOC o VIH.
- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: nativos americanos, jóvenes sin hogar, hombres que tienen sexo con hombres, reclusos, reclutas, niños en guarderías y atletas (p.ej. luchadores), entre otros.
- Enterobacteriaceae: hospitalización reciente y/o terapia con antibióticos, comorbilidades como alcoholismo, insuficiencia cardíaca o renal.

- *Pseudomonas aeruginosa*: los descritos anteriormente; enfermedad pulmonar estructural severa.

- *Legionella*: diabetes, cáncer, enfermedad renal grave, infección por VIH, tabaquismo, sexo masculino, estadía reciente en un hotel o crucero, entre otros.

Además, estas bacterias pueden causar meningitis aguda, lo que podría provocar sordera, convulsiones, deterioro motor y discapacidades mentales.

En relación con los niños, los factores de riesgo significativos son las edades infantiles (2-6 meses), baja educación de los padres, fumar en casa, prematuridad, destete de la leche materna (<6 meses), antecedentes negativos relativos con la difteria, vacunación frente a la tosferina y tétanos, anemia y desnutrición⁸⁵. Por lo tanto, varios factores de riesgo aumentan la probabilidad de que un niño desarrolle neumonía: un sistema inmunitario debilitado por la desnutrición u otras enfermedades, como el VIH y el sarampión; factores ambientales como la contaminación del aire interior, un hogar con exceso de ocupación y la exposición al humo de tabaco de los padres.

En relación con la influenza, existen escasos datos confiables relacionados con la tasa de neumonía bacteriana posterior a la primera durante años de pandemia. La distribución por edad de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la influenza severa (que generalmente refleja las tasas de neumonía bacteriana) exhibe un patrón en forma de U, con niños y ancianos afectados con mayor frecuencia⁸⁶. Adicionalmente, existen otros factores de riesgo demográficos para la neumonía posterior a la influenza, como el embarazo, el estado social, la enfermedad cardíaca y pulmonar subyacente, etc.

1.1.2. Legionelosis

La legionelosis es una infección respiratoria aguda vinculada al medio ambiente. Se trata de una enfermedad causada por una bacteria perteneciente a la familia Legionellaceae. Esta comprende un género, *Legionella*, con un total de 52 especies y 70 serogrupos. Para la especie *Legionella pneumophila* se han descrito 14 serogrupos. Más de la mitad de las especies han estado implicadas en infección humana, sin embargo, la causa más común de legionelosis es por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 y este el más frecuente en el ambiente. *Legionella pneumophila* es responsable del 90 % de los casos, siendo los serogrupos 1, 4 y 6 los más relevantes, seguida de *Legionella micdadei* (responsable del 10 %), *Legionella bozemanii*, *Legionella longbeachae* y *Legionella dumoffii*⁸⁷. La forma de transmisión más usual del microorganismo es mediante aerosolización del agua⁸⁸ aunque se requieren más estudios en este sentido⁸⁹⁻⁹¹. El agente fue inicialmente identificado en 1976 a raíz de un brote en Filadelfia (EEUU)⁹² y aunque las fuentes de desarrollo de la bacteria comprenden una variedad de equipos e instalaciones relacionadas con la actividad humana, tiene presencia de forma natural en medios no antrópicos⁹³.

Dentro del término “legionelosis” se incluyen distintas formas: la enfermedad del legionario, la fiebre de Pontiac y la fiebre de Lochgoilhead. De las formas clínicas de presentación⁹⁴, las más importantes son las dos primeras. La primera como cuadro neumónico y la segunda como proceso febril de tipo gripal, de carácter leve. La fiebre de Lochgoilhead es una enfermedad muy parecida a la fiebre de Pontiac, pero es causada por *Legionella micdadei*. La enfermedad del legionario y la de Pontiac tienen su origen en el agente biológico *Legionella pneumophila*. La enfermedad del legionario es la más conocida. Es una forma de neumonía causada por la inhalación de aerosoles; entendidos estos como pequeñas gotas de agua generadas al trasegar masas de agua a través de una corriente de aire que contienen la bacteria.

Cada año, alrededor de un 5-10 % de los casos de neumonía son causados por *Legionella*, con una tasa de ataque < 5 %⁹⁵ y un 30 % de tasa de mortalidad si no es tratada la enfermedad. De hecho, *Legionella* spp. ha sido identificada como una causa común de neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad⁹⁶. Respecto a la primera, la incidencia está directamente relacionada con la disponibilidad del análisis del antígeno urinario, el cultivo del esputo y la presencia de la bacteria en el suministro de agua hospitalaria⁹⁷. La incidencia de *Legionella* spp. como neumonía adquirida en la comunidad es variable, oscilando entre el 2 al 15 % de este tipo de neumonías que requieren hospitalización en Europa y Norteamérica. De hecho, *Legionella pneumophila* se encuentra entre las tres o cuatro primeras causas de neumonía adquirida en la comunidad y, tanto los casos de legionelosis nosocomiales como los comunitarios, son factibles de identificar en niños⁹⁸. Cabe resaltar que además de en los dos ámbitos descritos, la legionelosis se puede reconocer en el ambiente doméstico y asociada a viajes. Por consiguiente y a pesar de que no hay comunicación de todos los sucesos, se producen brotes vinculados a viajes, hoteles, etc. todos los años. En Estados Unidos, cada año son hospitalizados entre 8.000 y 18.000 personas debido a la legionelosis. Esta puede estar provocada por distintas especies y serogrupos de *Legionella*⁹⁹, aunque el 90 % de los brotes se produce por *Legionella pneumophila* serogrupo 1, causante del brote de 1976 (*Legionella pneumophila* serotipo 1, Philadelphia 1). El estudio de la legionelosis sigue en desarrollo, ya que nuevas especies de *Legionella*¹⁰⁰ han sido descubiertas con el paso del tiempo; sin desestimar que todavía queda mucho por avanzar en lo relativo a la investigación sobre el comportamiento del agente, conocimiento desde la atención primaria de la salud, vigilancia y prevención de la enfermedad¹⁰¹.

1.1.2.1. Epidemiología

La legionelosis muestra una distribución mundial con representación en América del Norte, Sudamérica, Asia, África, Australia y Europa. La incidencia de la enfermedad es

muy variable en Europa y según la red EWGLI las tasas correspondientes al año 1999 variaban desde 19,5 por millón de habitantes en Bélgica, 16,9 en Dinamarca o 16,7 en Holanda, a 7,8 en España, 2,2 en Noruega, 1,6 en Finlandia o 1 por millón de habitantes en Portugal. Si se tiene en cuenta que esta red se creó para vigilar la *Legionella* en relación al sector turístico, se puede suponer que los datos están infravalorados con respecto a la incidencia real¹⁰².

El objeto de su vigilancia epidemiológica es entre otros controlar la aparición de casos y brotes vinculados a instalaciones de riesgo, que pudieran tener relación con el medio ambiente¹⁰³ o ámbito laboral¹⁰⁴. Ambas presentaciones pueden ser de gran trascendencia. De hecho, la frecuencia de aparición de la enfermedad es bastante relevante, y constituye uno de los tipos de neumonía infecciosa más frecuente en el mundo desarrollado. Aunque la mayoría de los casos se consideran esporádicos, sí es pertinente la necesidad de análisis, buscando la fuente de propagación del agente y la realización de comparativos entre pacientes afectados y muestras de agua recogidas. Los estudios epidemiológicos que se realizan cuando aparecen brotes o casos suelen llevar a asociarlos con sistemas, equipos o edificios, intentando precisar con la ayuda de las pruebas microbiológicas el foco de infección.

La infección puede ser adquirida fundamentalmente en dos grandes ámbitos: el comunitario y hospitalario^{102,105}. En ambos casos la enfermedad puede estar asociada a varios tipos de instalaciones y edificios, y puede presentarse en forma de brotes, casos agrupados, y casos aislados o esporádicos. Es de destacar los casos que están asociados a viajeros.

En Europa, el mayor número de casos es de categoría desconocida (importante objeto de estudio) y la categoría "ámbito comunitario" queda en segundo lugar. Estas dos categorías son las más importantes aunque conviene resaltar que la que incluye "los

viajes al extranjero" es igualmente muy relevante. Sin embargo, el "ámbito nosocomial" al contrario de como se podría pensar se encuentra a un nivel inferior.

Atendiendo al método principal de diagnóstico, en Europa (1999) destaca el número de casos por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 y otros serogrupos o serogrupos no determinados, frente a otros casos de *Legionella* spp. De hecho, se produce un enorme aislamiento de *Legionella pneumophila* preferentemente del serogrupo 1 en comparación con otros serogrupos¹⁰⁶.

El sistema de vigilancia epidemiológica español se adapta a las exigencias de la Unión Europea, al garantizar la coordinación y el intercambio de la información epidemiológica en forma de diagnóstico clínico y microbiológico^{107,108}; la detección de situaciones epidémicas, incluso en enfermedades de baja incidencia; el uso de la información para la acción; el establecimiento de redes de médicos y laboratorios centinelas a partir de la red asistencial del Sistema Nacional de Salud y la aplicación de nuevas tecnologías de telecomunicación¹⁰⁹. En particular, para la legionelosis, se realiza un control sobre los casos, brotes y defunciones, que son comunicados a la Red RENAVE. El seguimiento epidemiológico de la enfermedad es fundamental¹¹⁰ para la prevención y control de la misma^{111,112}, así como para su estudio a través de la evolución temporal. El fin de la publicación de la normativa relativa a la legionelosis en España no es otro que el de controlar la aparición de casos y brotes vinculados a instalaciones de riesgo. En los últimos años, la evolución y perfeccionamiento del Real Decreto 909/2001¹¹³ condujo al Real Decreto 865/2003¹¹⁴, por el que se establecieron los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. La implementación legislativa junto con el sistema de vigilancia epidemiológica son elementos sinérgicos que redundan en una mejor protección de la salud¹¹⁵; es por ello por lo que se presta especial interés a la confluencia del inicio de la legislación española con la serie estudiada.

En España el "registro" del número de brotes, casos y defunciones por legionelosis notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica¹⁰⁹ sirve para tener un control de la situación actual de la enfermedad. El estudio de los datos de las series temporales en los distintos ámbitos (comunitario y nosocomial) permite ver la evolución de la enfermedad a lo largo de los años, inclusive con la aplicación de la posible comparativa/repercusión respecto a años sucesivos y las imposiciones legales implementadas propuestas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. El contraste entre lo registrado y el tiempo de vigencia de la normativa permite plantear una posible influencia en el control de la enfermedad, aunque esto no es del todo definitivo ya que algunos brotes, casos y defunciones mostrados pueden tener su origen en fuentes en las que no se hayan realizado ningún tipo de actuación preventiva.

Desde 1997 la incidencia de la enfermedad en España ha presentado una tendencia creciente hasta el año 2002, con una tasa de crecimiento anual en ese periodo de 52,5 %. A partir del año 2002 y hasta el 2009 se mantiene una tendencia conservadora de las tasas de incidencia de la legionelosis¹⁰².

1.1.2.2. Prevención y control

La publicación de diferentes normativas para el control y la prevención de la enfermedad tiene el objetivo de mitigar la aparición de casos y brotes vinculados a instalaciones de riesgo. Tal y como se ha mencionado, en España la primera reglamentación relativa al control del desarrollo y dispersión de la bacteria acontece en 2001, a través del Real Decreto 909/2001¹¹³ que posteriormente fue derogado por el Real Decreto 865/2003¹¹⁴ por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. Previo al desarrollo legislativo español, la OMS¹⁰⁶ identifica de manera relevante que para la serie 1993-1999, el último año es el que mayor número de casos de legionelosis y tasa por millón de habitantes presenta en Europa; advierte además, que el

número de países con aportación de datos va en aumento. Aún así, tal y como se ha comentado, la incidencia de la enfermedad es muy variable en Europa.

Adicionalmente, hay que indicar que a partir del 28 de julio de 2001 la vigencia del Real Decreto 909/2001 impone la adecuación preventiva de las instalaciones mencionadas en un plazo de seis meses (con ampliaciones excepcionales), lo que podría implicar un mayor control sobre los diferentes equipos y su traducción en un menor número de brotes. Sin embargo, en contra de lo esperado, en el 2002 es cuando se produce mayor número de brotes comunitarios, aún con medidas higiénico-preventivas impuestas por la normativa.

1.1.2.3. Factores de riesgo

La mayoría de los pacientes afectados por legionelosis presentan un sistema inmunitario debilitado. Por este motivo, se supone que la exposición a bajas concentraciones de la bacteria, incluso en tiempo reducido, posibilita la infección en sujetos vulnerables. De hecho, los factores establecidos de antemano para el desarrollo de la enfermedad son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fumar y terapias inmunodepresivas. Adicionalmente, otros factores de riesgo fundamentales son: edad > 50 años, afecciones preexistentes, neumopatías, el consumo de alcohol, sexo masculino, cáncer, tratamientos con corticoesteroides, pacientes con trasplantes, tratamiento con quimioterapia, enfermedades respiratorias o renales crónicas, insuficiencia cardiaca, diabetes y los relacionados específicamente con el agente biológico. En el caso de la legionelosis nosocomial habría que añadir: intubación, aspiración, ventilación mecánica, intervención quirúrgica reciente, equipos de terapia respiratoria y empleo de sondas nasogástricas. Por lo tanto, aunque la enfermedad puede afectar a personas sanas, sí es cierto que existe una zona de riesgo que comprende: personas de tercera edad, alcohólicos,

personas inmunodeprimidas, fumadores, diabéticos, pacientes con enfermedades crónicas, respiratorias (broncopulmonares) y renales.

La enfermedad se presenta generalmente en personas con edades comprendidas entre 40 y 70 años, y es más frecuente (de dos a tres veces más) en varones que en mujeres y rara en niños. En ellos, es una enfermedad de pronóstico grave que con frecuencia requiere hospitalización y en algunos casos cursa fatalmente. En relación a la edad hay que indicar que la documentación de brotes de infecciones del tracto respiratorio es bastante común en los centros de asistencia de larga duración para las personas de la tercera edad. Estudios realizados en hogares de ancianos han demostrado que es factible la identificación de *Legionella (sainthelensi)*, siendo sumamente útil la importancia de una vigilancia adecuada para el control de brotes de infecciones respiratorias y la diagnosis temprana para que sean prontamente aplicadas las intervenciones apropiadas¹¹⁶.

Además del ámbito comunitario, las infecciones nosocomiales a menudo son causadas por patógenos oportunistas como la *Legionella pneumophila*, la cual puede originar la legionelosis con desarrollo fatal en individuos inmunodeprimidos. La infección puede ocurrir por inspiración de un aerosol contaminado o por aspiración de agua contaminada¹¹⁷. Por ello, un gran número de infecciones comunitarias, nosocomiales o relacionadas con los viajes han sido documentadas. Para las primeras la ruta más frecuente de transmisión es la aspiración, a menudo de grifos y duchas, mientras que para las relacionadas con los viajes son los aerosoles transportados¹¹⁸. Cuando las gotas del aerosol tienen un tamaño que oscila en torno a las 5 μm y existe presencia de la bacteria, su transporte e inhalación puede conseguir la entrada en los pulmones. Cuánto más pequeña sean las gotas más tiempo pueden permanecer en suspensión en el aire, penetrando con más facilidad en las fracciones internas del sistema respiratorio. En personas sanas es difícil que se desarrolle la enfermedad siempre que su sistema

inmunológico funcione correctamente y los niveles de carga sean bajos; aunque existe bastante variabilidad dependiendo de otros factores, como puede ser la temporalidad de exposición. De esta forma, el hecho de que se identifique la presencia de la bacteria en un sistema determinado no es condición suficiente para que se desarrolle la enfermedad; en ello influye la totalidad de los factores contemplados. En realidad, el microorganismo tiene que alcanzar un determinado nivel de concentración para la afectación de personas, existiendo además un tiempo variable de exposición.

Para los humectadores y aparatos de enfriamiento evaporativo, los aerosoles son casi siempre emitidos en ambientes interiores, con lo cual es más fácil su inhalación por parte de personas. En este caso, el mantenimiento que se debe hacer a los diferentes sistemas es esencial a la hora de preservar unas buenas condiciones de salud.

1.2. CONTEXTO LEGISLATIVO EN ESPAÑA

La Constitución Española¹¹⁹, en su artículo 43, reconoce el derecho a la protección de la salud y determina que compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios.

El primer escalón de desarrollo preventivo lo constituye la Ley de Prevención de Riesgos Laborales (Ley 31/1995¹²⁰, de 8 de noviembre) y sus normas complementarias, como instrumento de protección de la seguridad y la salud. Esta Ley es cita ineludible y pilar del desarrollo del marco normativo preventivo español.

En la clasificación de agentes biológicos aportada por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (INSHT) a través del anexo II del Real Decreto 664/1997 y su Guía Técnica¹²¹, se incluyen las modificaciones y actualizaciones introducidas por la Orden de 25 de mayo de 1998 (BOE núm. 76 de 30/3/1998) y su posterior corrección de erratas en el BOE núm. 90 de 15/4/1998. La Guía Técnica, como herramienta que potencia el propio Real

Decreto, matiza que en situaciones complicadas en las que no se prevé una exposición definida a agentes biológicos se pueden producir emplazamientos no determinados. Adicionalmente, la “conjunción o combinación” de distintos agentes crea posiciones de confusión en la investigación del propio agente.

Mediante el Real Decreto 2210/1995¹⁰⁹, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, se establece una declaración obligatoria de enfermedades, situaciones epidémicas y brotes, información microbiológica y sistemas centinela. En el anexo I se contempla la lista de enfermedades de declaración obligatoria y en el punto 14 la legionelosis. El anexo II presenta las modalidades de la declaración de enfermedades, siendo para la legionelosis una declaración numérica semanal y datos epidemiológicos básicos. Referido al tema en el artículo 7 cita:

“Las Comunidades Autónomas en su ámbito competencial desarrollarán esta normativa de forma que se garantice la capacidad funcional de estas actividades en todos sus niveles administrativos y se asegure el envío al Ministerio de Sanidad y Consumo de la información epidemiológica establecida, con la periodicidad y desagregación que en cada caso se establezca”.

Cabría destacar, a nivel europeo e intercalado temporalmente entre las anteriores, la Decisión núm. 2119/98/CE¹²² del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de septiembre de 1998, por la que se crea una red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles en la Comunidad.

La Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su reunión del 29 de octubre de 1999, con el objetivo de evitar o reducir al mínimo la aparición de brotes, estimó necesario disponer de criterios técnico-sanitarios coordinados y aceptados por las autoridades sanitarias de la administración estatal, autonómica y

local. Por ello se aprobó el Real Decreto 909/2001¹¹³, de 27 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. El avance de los conocimientos científico-técnicos y experiencia acumulada en la aplicación del citado Real Decreto obligó a su derogación y a aprobar una nueva norma que contemplase las innovaciones necesarias para un mayor control de la legionelosis. No obstante, se consideró necesario seguir profundizando en aquellos aspectos que dan lugar a la proliferación de la *Legionella* spp., así como en los procedimientos posibles para su eliminación de forma fácil y eficaz, adaptando en consecuencia la normativa a los sucesivos avances que se produzcan.

El Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Dirección General de Salud Pública y la Subdirección General de Sanidad Ambiental potenció una mejor comprensión del Real Decreto 909/2001, publicando las “Recomendaciones para la Prevención y Control de la Legionelosis”¹²³ incluyendo anexos, figuras, acciones, etc. que amplían y desarrollan los contenidos e ilustran algunas instalaciones.

En la Comunidad Autónoma de Andalucía, a través de la Junta de Andalucía (Consejería de Salud) y la Dirección General de Salud Pública y Participación, se elaboraron unas “Recomendaciones técnico-sanitarias para el mantenimiento y desinfección preventiva de instalaciones de agua sanitaria y torres de refrigeración en edificios colectivos”¹²⁴.

Con posterioridad se estableció el Decreto 287/2002¹²⁵, de 26 de noviembre, por el que se establecen medidas para el control y la vigilancia higiénico-sanitarias de instalaciones de riesgo en la transmisión de la legionelosis y se crea el Registro Oficial de Establecimientos y Servicios Biocidas de Andalucía. Aunque los pormenores de los tratamientos y sistemas han de analizarse con detalle, si se precisa que este Decreto incorporó alguna nueva instalación de tratamiento muy particular, avanzando con cautela

en la prevención de la salud.

Por último, en cuanto a la promoción del desarrollo de actuaciones relacionadas con la salud pública, el Capítulo I “Salud Pública” (artículo 15-punto 5) del título IV “De las Actuaciones en Materia de Salud”, de la Ley 2/1998¹²⁶, de 15 de junio, de Salud de Andalucía, expone que la Administración Sanitaria Pública de Andalucía, a través de los recursos y medios de que dispone el Sistema Sanitario Público de Andalucía y de los organismos competentes en cada caso promoverá la:

“Vigilancia e intervención epidemiológica frente a brotes epidémicos y situaciones de riesgo de enfermedades transmisibles y no transmisibles, así como la recopilación, elaboración, análisis y difusión de estadísticas vitales y registros de morbimortalidad que se establezcan”.

Los artículos 13.21 y 20.1 del Estatuto de Autonomía para Andalucía (Ley Orgánica 6/1981¹²⁷), respectivamente, atribuyen a esta Comunidad Autónoma la competencia exclusiva en materia de sanidad e higiene, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española; así como el desarrollo legislativo y ejecución de la legislación básica del Estado en materia de sanidad interior.

La Ley 2/1998, de 15 de junio, de Salud de Andalucía, en el artículo 19, establece que la Administración Sanitaria de la Junta de Andalucía realizará, entre otras actuaciones, el establecimiento de normas y directrices para el control y la inspección de las condiciones higiénico-sanitarias de funcionamiento de los locales de convivencia colectiva y del medio ambiente en que se desenvuelve la vida humana.

ANTECEDENTES

La neumonía es una enfermedad respiratoria causada por diferentes agentes biológicos: virus, bacterias y hongos. Entre sus principales causas se encuentran los virus sincitiales (VSR), coronavirus humano, influenza tipo A, parainfluenza tipo 3, adenovirus humano y metapneumovirus humano¹²⁸; las bacterias *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)^{129,130,131} y el hongo *Pneumocystis jiroveci*³⁸. Sin embargo, la presencia de determinados factores de riesgo aumenta la posibilidad de contraer la neumonía^{132,133}; entre ellos cabe destacar la inmunodepresión, antecedentes de otras enfermedades o ciertos factores ambientales. En el caso de la neumonía severa los principales son la comorbilidad, infecciones del tracto respiratorio superior y el retraso en el tratamiento de la enfermedad; por el contrario, el suministro de antibióticos ejerce un efecto protector sobre el paciente¹³⁴.

Los síntomas de la neumonía varían en dependencia de la edad y el agente causante. En general, suelen presentarse síntomas comunes en la enfermedad, entre otros: tos, escalofríos, fiebre, dificultad en la respiración, dolor de cabeza, sibilancia y pérdida de apetito. La enfermedad es la principal causa de muerte en niños menores de cinco años, con una alta representación de mortalidad a nivel mundial y presencia fundamental en África y Asia Sudoriental⁵¹.

La presente tesis doctoral se plantea como complemento a lo descrito para las enfermedades respiratorias en España y, en particular, para la serie 1992-2001 que tanta repercusión tuvo relativa a la neumonía. Por lo tanto, dispondrá de un carácter histórico y aportará datos epidemiológicos para una mejor comprensión de la evolución sanitaria de la misma; considerando específicamente la legionelosis, como enfermedad bacteriana de origen ambiental, y su forma clínica de infección pulmonar denominada “Enfermedad del Legionario” que se caracteriza por neumonía con fiebre alta.

2. JUSTIFICACIÓN Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En España, a finales de los ochenta y en la década de los noventa, acontecieron una serie de eventos adversos que desde el punto de vista sanitario tuvieron una gran repercusión social. En especial, determinados brotes (nosocomiales y/o comunitarios) tuvieron su origen en agentes biológicos que indujeron enfermedades respiratorias. Mientras que su expresión fue modulada mediante la promulgación de legislación que incidía fundamentalmente en el mantenimiento higiénico-preventivo de instalaciones de riesgo, los estudios de carácter epidemiológico relacionados con los acontecimientos de morbilidad y mortalidad no siempre acompañaron el manejo de las enfermedades.

En esta tesis doctoral se plantea un nuevo aporte de la epidemiología relativa a la neumonía y legionelosis, principalmente como complemento indispensable que debería acompañar a las actuaciones de campo con marco higiénico. En particular, se pretende discernir la mortalidad por neumonía y legionelosis en España (ambos sexos) para las series 1997-2001 y 2011-2015, y la implicación que el ámbito legislativo sanitario hubiera podido ejercer en ella.

Se trata de un impulso para entender con visión más global y mayor profundidad lo aportado al conocimiento de la neumonía y legionelosis. Lo anteriormente descrito constituiría una parte de lo proyectado en esta tesis, ya que los datos obtenidos podrían inducir al perfeccionamiento de la normativa sanitaria existente. Adicionalmente, la comparación de series históricas junto con la implementación de las medidas legislativas podría ayudar a entender la contribución de las últimas y su posible modificación o mejor implantación. La elección de las series corresponde a la pretensión de entender la evolución de las enfermedades; desde lo más reciente en relación a lo más históricamente destacable. No obstante, tanto por los años considerados como por la metodología empleada, la envergadura de las comparaciones arroja una aproximación suficientemente detallada para la comprensión de la epidemiología reciente de la

neumonía y legionelosis. Por último, desde el punto de vista personal, es la descripción epidemiológica de la neumonía y legionelosis en España la que se determina en un afán por contribuir al análisis pormenorizado de la misma dentro del componente histórico.

Pregunta de investigación: ¿cuál es el impacto de la neumonía y legionelosis en España respecto a la morbimortalidad?

3. OBJETIVOS

3.1. GENERAL

- Examinar la neumonía y legionelosis en España en las series 1992-2001 y 2005-2015.

3.2. ESPECÍFICOS

- Caracterizar los casos registrados.
- Estudiar la evolución atendiendo a la mortalidad.
- Relacionar el desarrollo legislativo de prevención de la legionelosis, casos registrados y mortandad.

4. PERSONAS Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Personas residentes en España con afección de neumonía o legionelosis.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.2.1. Tipo de investigación: Cuantitativa.

4.2.2. Tipo de estudio: Transversal de series temporales.

4.3. LUGAR Y TIEMPO DEL ESTUDIO

España. Comprende las series temporales: 1992-2001 y 2005-2015.

4.4. FUENTES DE DATOS

Los datos fueron extraídos del registro, actualizado continuamente, controlado por el CNE. Este pertenece al Instituto de Salud Carlos III (Gobierno de España; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades), identificando a través del Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud las cifras de mortalidad y morbilidad. Mediante el uso de estos valores se presenta el estudio relativo al alcance por neumonía y legionelosis. Si bien es cierto que dentro de la denominación “neumonía” es necesario ubicar distintos orígenes, aquí se aporta una visión general de la misma. Los datos tomados de la base ministerial fueron reportados y validados a nivel nacional y, por lo tanto, suprime la posibilidad de error de muestreo. Asimismo, se utilizaron los datos relativos a neumonía y legionelosis extraídos del proyecto “Avances en la epidemiología, prevención y control de las enfermedades respiratorias: Neumonía”; financiado por la Universidad Internacional-Ecuador (2013-2014), Enrique Gea-Izquierdo (IP).

El estudio fue realizado sobre datos secundarios de neumonía (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, ICD-10, Chapter X: Diseases of the respiratory system, Codes J12-J18)¹³⁵ y legionelosis; y series históricas 1992 y 2001, y 2005-2015. La incidencia anual por 100.000 habitantes fue calculada mediante los datos de la población española para el año correspondiente provenientes del Instituto Nacional de Estadística (INE).

4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Diagnóstico principal de enfermedad respiratoria, neumonía o legionelosis confirmada en España (en el caso de la legionelosis también se incluye EWGLINET). Para la neumonía y legionelosis se consideró la adquirida en la comunidad y la hospitalaria.

-Casos registrados en el Gobierno de España, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades o equivalente (Instituto de Salud Carlos III) entre 1992-2001 y/o 2005-2015.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes con datos incompletos.

-Expedientes de pacientes que no cumplan con los criterios clínicos y paraclínicos de las enfermedades descritas.

4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

| Variable | Definición conceptual ¹³⁶⁻¹³⁹ | Definición operacional | | | |
|--------------------|---|------------------------|-----------|--|--|
| | | Tipo de variable | Categoría | Escala | Indicador |
| Sexo | Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo | Cualitativa | Nominal | -Hombres -Mujeres -Ambos sexos -Desconocido | -Frecuencias absolutas -Media aritmética -Tasa estandarizada -Tasa ajustada -Tasa de altas |
| Edad | Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro | Cuantitativa | Discreta | <1 0-4 5-14 15-24 25-34 35-44 45-54 55-64 65-74 75-84 > 85 ----- ---- 1-4 5-9 10-14 15-19 20-24 25-34 35-44 45-54 55-64 65-74 75-84 > 84 ≥ 85 | -Tasa de altas por 100.000 habitantes -Tasa por 100.000 nacidos |
| Comunidad Autónoma | En España, entidad territorial que, dentro del ordenamiento constitucional del Estado, está | Cualitativa | Nominal | -Andalucía -Aragón -Asturias -Balears -Castilla la Mancha -Comunidad | -Tasa de incidencia por 100.000 habitantes |

| | | | | | |
|-----|--|--------------|----------|--|--|
| | dotada de poder legislativo y competencias ejecutivas, así como de la facultad de gobernarse mediante sus propios representantes | | | Valenciana -Castilla y León -Canarias -Cantabria -Cataluña -Extremadura -Galicia -La Rioja -Madrid -Murcia -Navarra -País Vasco -Melilla -Ceuta | |
| Año | Período de doce meses, a contar desde el día 1 de enero hasta el 31 de diciembre, ambos inclusive | Cuantitativa | Discreta | 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 | |
| Mes | Cada una de las doce partes en que se divide el año | Cualitativa | Nominal | -Enero -Febrero -Marzo -Abril -Mayo -Junio -Julio -Agosto | |

| | | | | | |
|---|---|-------------|---------|--|------------------------|
| | | | | -Septiembre -Octubre -Noviembre -Diciembre | |
| Especie (referido a aislamiento de <i>Legionella</i>) | Cada uno de los grupos en que se dividen los géneros y que se componen de individuos que, además de los caracteres genéricos, tienen en común otros caracteres por los cuales se asemejan entre sí y se distinguen de los de las demás especies | Cualitativa | Nominal | - <i>L. pneumophila</i> - <i>L. micdadei</i> - <i>L. bozemanii</i> - <i>L. dumoffii</i> - <i>L. longbeachae</i> - <i>L. cincinnatiensis</i> -Especies desconocidas -Otros | -Frecuencias absolutas |
| Serogrupo (referido a aislamiento de <i>Legionella pneumophila</i> a por SG) | Microorganismo que puede causar una infección que se clasifica de acuerdo a los antígenos que exhibe en la superficie de sus células | Cualitativa | Nominal | 1 2 3 4 5 6 8 10 14 -Otros serogrupos o serogrupo no determinado -Desconocido | -Frecuencias absolutas |
| Ámbito | Lugar o espacio donde acontece la infección | Cualitativa | Nominal | -Comunitario -Nosocomial -Ambos -EWGLINET -Comunitario + nosocomial + EWGLINET | |

| | | | | | |
|---------------------------------|---|-------------|---------|--|------------------------|
| Categoría de casos | Lugar o espacio donde acontecen los casos | Cualitativa | Nominal | -Comunitario -Nosocomial -Viaje en el extranjero -Viaje en el país de residencia -Desconocido | -Frecuencias absolutas |
| Método principal de diagnóstico | Proceso de obtención de un diagnóstico | Cualitativa | Nominal | -Aislamiento -Detección de antígeno (orina) -Serología (seroconversión) -Serología (único título alto) -Detección de antígeno (respiratorio) -PCR -Otros -Desconocido | |

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.7.1. Descriptivo

En la consideración de la serie 1992-2001 de la neumonía se contempla fundamentalmente la descripción de la legionelosis a partir del año en que se reguló la declaración obligatoria de esta dentro del territorio de España. Por ello, tanto la estadística descriptiva de la última como su “estado en España” se considera desde 1996. En cambio, la serie temporal 2010-2015 es homogénea para la neumonía y legionelosis, aunque la segunda se ha ampliado cinco años para una mejor definición del “estado de la enfermedad”. Asimismo, a pesar de que la neumonía presenta una primera serie más extensa, que integra entre otras la forma neumónica de la legionelosis (infección pulmonar o “Enfermedad del Legionario”), en términos de mortalidad se han estimado los mismos años entre las series (1997-2001, 2011-2015) de ambas enfermedades y el mismo número de años (5). La relevancia de las series estudiadas con

respecto a la mortalidad se basa en el año posterior a la declaración obligatoria de la legionelosis (1997), el aumento de la tasa de notificación por legionelosis en la UE/EEE desde 1995 hasta 2015 (los países miembros de la EWGLINET no pertenecientes a la UE/EEE fueron excluidos para 1995-2008), el número de defunciones en España en el 2015 (72 por detrás de Francia e Italia)^a, la presencia de España entre los diez mayores brotes por legionelosis notificados en la Unión Europea (2012, dos brotes posicionados en tercero y noveno lugar, 2009-2014)^b, y los brotes de legionelosis de Gerona (2014), Barcelona, Toledo y Cuenca (2013), y Madrid (2012).

4.7.1.1. Neumonía

4.7.1.1.1. Casos registrados

Se considera la determinación para la serie histórica 1992-2001 en España atendiendo a: orden de causa de mortalidad por neumonía, grupo de edad y sexo (tasa por 100.000 habitantes, basado en la tasa del año 2001), años potenciales de vida perdidos por neumonía y sexo (tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000 habitantes), y tasa ajustada (población europea) de altas por neumonía por 100.000 habitantes según el sexo y año.

Para la misma serie en España se expone la: tasa de altas por 100.000 habitantes según el grupo de edad y año (neumonía, hombres), tasa de altas por 100.000 habitantes según el grupo de edad y año (neumonía, mujeres), y tasa de altas por 100.000 habitantes según el sexo y año (neumonía, todas las edades).

^a ECDC. Surveillance Report. Legionnaires' disease in Europe. 2015.

^b ECDC. Surveillance Report. Legionnaires' disease in Europe. 2014.

4.7.1.1.2. Evolución de los casos

Se determina la mortalidad por neumonía y sexo según las: defunciones, edad media a la defunción, tasa por 100.000 habitantes, y tasa ajustada por edad por población europea por 100.000 habitantes. Adicionalmente, se presenta la mortalidad en hombres por neumonía y grupo de edad (tasa por 100.000 habitantes), mortalidad en mujeres por neumonía y grupo de edad (tasa por 100.000 habitantes), y mortalidad en ambos sexos por neumonía y edad menor a 1 año (tasa por 100.000 nacidos).

Respecto a la serie 2010-2015, se determina en España la mortalidad por neumonía y sexo según las: defunciones y tasa por 100.000 habitantes. En la serie 2011-2015, se determinan los resultados mediante las frecuencias relativas (%) de la variable cualitativa sexo atendiendo a la mortalidad, y mortalidad promedio y mediana en hombres y mujeres.

4.7.1.2. Legionelosis

4.7.1.2.1. Sistema de vigilancia

En España, la autoridad sanitaria competente en materia de salud elabora programas de vigilancia en el ámbito de las enfermedades transmisibles y no transmisibles. En su desarrollo se priorizan problemas de especial relevancia para la salud pública que causen brotes epidémicos o que sean prevenibles.

La Decisión 2000/96/CE de la Comisión de 22 de diciembre de 1999, relativa a las enfermedades transmisibles que deben quedar progresivamente comprendidas en la red comunitaria, en aplicación de la Decisión núm. 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de septiembre de 1998, incluye las infecciones nosocomiales entre las enfermedades que deben ser vigiladas por la Red de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades Transmisibles de la Comunidad Europea, a través de la recogida y el

análisis de datos normalizados. La recomendación 2009/C 151/01 del Consejo de 9 de junio de 2009, sobre la seguridad de los pacientes, en particular la prevención y lucha contra las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, recomienda a los países de la Unión adoptar y aplicar una estrategia de prevención y control de las infecciones nosocomiales¹⁴⁰, destacando la importancia de crear o reforzar los sistemas de vigilancia epidemiológica activa en los niveles regional/nacional que permitan establecer datos nacionales de referencia, así como evaluar y orientar las políticas de prevención y control^{141,142}.

La creación del Sistema Europeo de Alerta Temprana de enfermedades transmisibles, afectó a la red de alerta nacional. Adicionalmente, el Programa de Acción Comunitaria de la Unión Europea en el ámbito de la Salud Pública estableció tres áreas prioritarias, una de las cuales tiene la finalidad de atajar rápidamente las amenazas para la salud mediante un dispositivo expeditivo y eficaz. Asimismo, la red de alerta se integra en distintas actividades de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, y a través de ella en la Red Europea de Vigilancia de la legionelosis (EWGLI)¹⁴³. Atendiendo a lo descrito, el sistema de alerta en España tiene como objetivos la detección de problemas de Salud Pública, prestar calidad en la intervención, evitar que las alertas generen una crisis, adoptar medidas de control y prevención, y una rápida respuesta. Hay que mencionar que en la estructura y actuación del dispositivo de Salud Pública ante una alerta existen tres niveles: local, provincial y central.

La recogida de información dependerá si se trata de un caso comunitario o nosocomial. En el primero será suficiente, si así se estima, con la cumplimentación completa de la ficha de caso en la Red de Alerta; mientras que en el segundo se adjuntará la encuesta epidemiológica de notificación de caso de legionelosis hospitalaria que se encuentra como documento de apoyo en la ficha de la Red de legionelosis. La encuesta epidemiológica, según el protocolo de alerta epidemiológica por legionelosis, incluye

variables sociodemográficas del paciente (fecha de nacimiento, edad, sexo, distrito municipal, localidad, ocupación y dirección), antecedentes personales y clínicos (hábito tabáquico, diagnóstico previo de enfermedad respiratoria crónica, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca coronaria, tratamiento con corticoides o inmunosupresores, cáncer, diálisis renal, trasplantes, VIH u otras), síntomas y signos (fiebre, neumonía, cefalea, mialgias, diarrea, vómitos, confusión y otros), datos de laboratorio (aislamiento, seroconversión SG1, antígeno en orina, tinción directa, título alto > 256 en suero único y seroconversión) y datos epidemiológicos (tipo de caso, fecha de inicio de los síntomas, hospitalización, desplazamientos en los 15 días previos a la fecha de inicio de los síntomas, presencia de dispositivos, uso de agua de red pública y datos de la residencia donde el caso ha vivido los últimos 15 días previos al inicio de los síntomas)¹⁴³.

La información es enviada al CNE donde, atendiendo a la definición de caso, se clasifica como confirmado o probable; y si es comunitario, nosocomial o asociado a viaje. Entonces, el laboratorio de referencia para la vigilancia epidemiológica de la legionelosis (Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III) confirmará el diagnóstico, siempre que las comunidades autónomas no dispongan de los medios humanos o moleculares¹⁴⁴ que permitan contrastar las muestras clínicas y ambientales.

4.7.1.2.2. Definición de caso (legionelosis)¹⁴³

-Criterio clínico

La legionelosis se define como una enfermedad respiratoria aguda con signos focales e imágenes radiológicas compatibles con neumonía. Otros síntomas y signos son cefalea, mialgias, diarrea y vómitos. La mitad de los pacientes pueden presentar confusión mental y delirio.

La fiebre de Pontiac es un síndrome febril agudo autolimitado sin neumonía.

-Criterio de laboratorio

El caso confirmado se realiza sobre los criterios de aislamiento de cualquier especie o serogrupo (SG) de *Legionella* a partir de secreciones respiratorias, tejido pulmonar o sangre. La detección de antígeno de *Legionella pneumophila* se realiza en orina por inmunocromatografía o ELISA. La seroconversión (aumento del título de anticuerpos en cuatro veces o más) con un segundo título mínimo de 128 frente a *Legionella pneumophila* SG1 por inmunofluorescencia indirecta, en sueros tomados en la fase aguda y convaleciente de la enfermedad.

Los criterios para la definición de caso probable se basan en la detección de antígeno específico de *Legionella pneumophila* en secreciones respiratorias o tejido pulmonar, por inmunofluorescencia directa usando reactivos monoclonales frente a cualquier especie o SG de *Legionella*, incluido el SG1. Asimismo, la detección de ácido nucleico de *Legionella* spp. en secreciones respiratorias, tejido pulmonar u otras muestras normalmente estériles. La seroconversión (aumento del título de anticuerpos en 4 veces o más) con un segundo título mínimo de 128 frente a cualquier especie o SG de *Legionella* distinto de *Legionella pneumophila* SG1, por inmunofluorescencia indirecta, en sueros tomados en la fase aguda y convaleciente de la enfermedad; y título único de anticuerpos elevado (≥ 256) frente a *Legionella pneumophila* SG 1.

Adicionalmente el criterio epidemiológico se basa en pacientes que presenten sintomatología compatible con legionelosis pero con pruebas diagnósticas de laboratorio y que estén relacionados con una fuente de infección que haya sido la causa de casos confirmados. El criterio de relación epidemiológica se tendrá en cuenta en el estudio de brotes.

En general, hay que considerar como situaciones especiales, dada la posibilidad de aparición de brote, los casos asociados a viajes, los casos que reciben tratamiento o atención en instituciones sanitarias u otras residencias o centros de larga estancia (p.ej. residencias de tercera edad) y los casos asociados a balnearios de aguas termales e instalaciones de spa.

-Clasificación de casos

No procede la definición de caso sospechoso mientras que un caso probable es una persona que cumple con los criterios clínicos junto con, al menos, un resultado positivo en las pruebas de laboratorio que definen caso probable o si tienen una relación epidemiológica, especialmente cuando el caso se estudie en el contexto de un brote.

El caso confirmado es compatible con la definición clínica de caso y con al menos un resultado positivo en alguna de las pruebas de laboratorio consideradas de confirmación.

Otras definiciones para la investigación epidemiológica y ambiental son el de caso esporádico (paciente sin relación epidemiológica con ningún otro caso), casos asociados a viajes (pacientes que han pasado una o más noches en alojamientos fuera de su residencia habitual, en los 2-10 días antes del comienzo de los síntomas de la enfermedad) y caso nosocomial. Para este último conviene distinguir entre: sospecha de caso nosocomial (paciente con clínica compatible y confirmado por laboratorio que ha estado ingresado, al menos 1 día, de entre los 2-10 días anteriores a la fecha de inicio de los síntomas en un establecimiento hospitalario en el que no se han hallado más casos de legionelosis ni se halla evidencia microbiológica en el estudio de las muestras ambientales del hospital), caso nosocomial probable (paciente con clínica compatible y confirmado por laboratorio que ha pasado, al menos un día, de entre los 2-10 días anteriores a la fecha de inicio de síntomas en un establecimiento hospitalario y además

en el hospital ha habido otros casos próximos en el tiempo) y caso nosocomial confirmado (paciente con clínica compatible y confirmado por laboratorio que ha pasado el período de incubación en un establecimiento hospitalario o cuando se ha obtenido del paciente un aislado indistinguible por técnicas de tipado de las cepas aisladas en el sistema de agua en el hospital en el período de tiempo que se diagnosticó el caso).

En general, el brote sería la agrupación de dos o más casos confirmados o sospechosos/probables relacionados epidemiológicamente con una fuente causal común. Se distingue entre: brote comunitario (dos o más casos ocurridos en un intervalo de tiempo igual o inferior a un mes, en personas que hayan frecuentado un mismo lugar en los 2 a 10 días anteriores a la fecha de los primeros síntomas) y brote nosocomial (dos o más casos confirmados ocurridos en personas ingresadas en el mismo hospital en los 2 a 10 días anteriores a la fecha de los primeros síntomas y cuando se sospecha de una fuente común de exposición). Se considerará además como brote, la aparición de un solo caso de origen nosocomial, en establecimiento balneario, o en residencia de tercera edad.

4.7.1.2.3. Definición de alerta por caso de enfermedad de declaración obligatoria (EDO) urgente y brote¹⁴³

La legionelosis es una enfermedad de declaración obligatoria urgente y está considerada como una alerta de salud pública, por lo que se debe investigar la posibilidad de relación con otros casos producidos.

Respecto a la vigilancia epidemiológica se deberá actuar como si de un brote se tratase cuando exista: sospecha de un caso de legionelosis de origen nosocomial, en establecimiento termal o en residencia de la tercera edad; la aparición de dos o más casos en residentes de fuera del territorio en el plazo de 2 años, relacionados con

establecimientos hoteleros, o de seis meses en caso de residentes; la agrupación de dos o más casos en los que se sospeche relación causal por fuente común; o un cluster de dos o más casos en un ámbito geográfico determinado (localidad de menos de 25.000 habitantes, o en un mismo barrio en localidades mayores) en el plazo de dos meses.

-Notificación y comunicación de casos y brotes

En días laborables, la notificación por el facultativo del caso sospechoso o confirmado se dirigirá a Epidemiología de Atención Primaria (EAP) o Área de Gestión Sanitaria o, de ser oportuno, a Medicina Preventiva (MP). Posteriormente, se grabará la ficha correspondiente en la aplicación Red Alerta y se informará a la Delegación Territorial, Sección de Epidemiología. Esta valorará la necesidad de comunicarlo a otra unidad de la Delegación, o a otros Organismos, según características y magnitud de la alerta. Con posterioridad, se realizará la comunicación a las emergencias sanitarias, que avisará a través del teléfono provincial de alerta a epidemiología, con grabación del caso en la aplicación Red Alerta y comunicación al teléfono central de alertas. Por lo tanto, la sospecha de un caso de legionelosis se debe investigar y comunicar de manera urgente al sistema de vigilancia epidemiológica.

Hay que aclarar que la declaración de brote complementa pero no sustituye la declaración de caso. En el primero, el sistema de vigilancia epidemiológica envía el informe final del brote al CNE en un tiempo inferior a tres meses a la investigación. No obstante, la declaración de brote se hará urgente al Centro en caso de que hubiera sospecha de interés supracomunitario, quien lo comunicará al resto de las comunidades autónomas y a las autoridades de Salud Pública que corresponda.

Si aconteciese la aparición de casos confirmados o sospechosos/probables de legionelosis con antecedentes de residencia (de 2 a 10 días antes del inicio de los

síntomas) en hoteles, balnearios, hospitales u otros establecimientos de riesgo ubicados fuera de la Comunidad Autónoma; estos deberán notificarse urgente a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Adicionalmente, se realizará la investigación correspondiente ante la presencia de caso o cluster notificado por RENAVE.

4.7.1.3. Relación entre evolución legislativa de prevención de la legionelosis, casos registrados y mortandad

Los datos correspondientes a la legionelosis en Europa que se presentan datan para la serie histórica 1993-1999 y la categoría de casos para 1999. Igualmente, este último en la exposición de los casos de legionelosis y el aislamiento de *Legionella* por especies, y aislamiento de *Legionella pneumophila* por SG.

El número de brotes, casos y defunciones por legionelosis notificados a la red nacional de vigilancia epidemiológica se calcula para todo el territorio español, serie 1997-2002, y ámbitos comunitario, nosocomial, ambos, EWGLINET, y ámbito comunitario + nosocomial + EWGLINET.

Igualmente, para la serie 2010-2015, se determinan los casos notificados de legionelosis en España según: el sexo, comunidad autónoma, grupos de edad (ambos sexos, hombres y mujeres). Asimismo, en la serie 2013-2015, se indica a nivel nacional los casos notificados por mes.

Respecto a la mortalidad (España, serie 2010-2015), se expresa por sexo: defunciones y tasas por 100.000 habitantes.

4.7.1.3.1. Estado de la legionelosis en España

Se contempla la legionelosis en España mediante su ubicación dentro de la expresión de la enfermedad en Europa (28 países/áreas europeas) y año 1999.

Para la serie 1997-2002, en España y por comunidades autónomas, se presentan las tasas de incidencia por 100.000 habitantes. A nivel nacional, se determinan: las tasas de incidencia por 100.000 habitantes (serie 2005-2010), las tasas ajustadas por sexo por población europea por 100.000 habitantes (serie 2005-2015) y las tasas ajustadas por grupo de edad y sexo (hombres, mujeres) por población europea por 100.000 habitantes (serie 2010-2015). Adicionalmente, en la serie 2011-2015 se determinan los resultados mediante las frecuencias relativas (%) de la variable cualitativa sexo atendiendo a la mortalidad, y mortalidad promedio y mediana en hombres y mujeres.

4.7.2. Comparativo

La dependencia entre la mortalidad por neumonía y legionelosis en España (ambos sexos) y las series 1997-2001 y 2011-2015 se determinan mediante medidas de asociación. Estas emplean en el numerador la diferencia entre el número de inversiones (Q) y no inversiones (P) que resultan de comparar cada caso con cada otro, con la salvedad de que se diferencian en el tratamiento dado a los empates. En particular, se determina la gamma (γ), estadístico exacto de Fisher y Kendall-Stuart tau-c (τ_c). Para ello, se han considerado los años descritos según cada serie y la mortalidad específica para cada enfermedad. Estas últimas fueron agrupadas en intervalos por el número de defunciones y asignación ordinal (neumonía: [7000-8000], [8001-9000] y [9001-10000]; legionelosis: [0-10], [11-20] y [21-30]). Asimismo, se calcula el número total de defunciones para ambos sexos, para la neumonía y legionelosis, en cada año de las dos series.

La gamma no considera los pares empatados, basándose únicamente en el número de pares de observaciones concordantes y discordantes. Se define como:

$$\gamma = (P - Q) / (P + Q)$$

y varianza asintótica

$$16 \sum_i \sum_j n_{ij} (QA_{ij} - PD_{ij})^2 / (P + Q)^4$$

El test exacto de Fisher (test de permutación) es empleado en sustitución del test de la χ^2 ya que en una o más de las celdas se han obtenido una frecuencia esperada de 5 o menos y es de mucha utilidad cuando la muestra es pequeña. Hay que señalar que Fisher no dispone de un estadístico para el test, aunque arroja el p-valor directamente, y que el algoritmo implementado es el FEXACT¹⁴⁵.

La τ_c se determina mediante la siguiente expresión:

$$2m (n_P - n_Q) / [n^2 (m - 1)],$$

donde

m = valor menor del número de filas y del número de columnas

n = tamaño muestral

La cantidad $n_P - n_Q$ se interpreta por “ktau” como r(score) y el número de valores distintos de una variable como tabulación r(r). Finalmente, la τ_c se calcula por:

$$\text{scal tauc} = \text{scalar(score)} * (2 * \text{scalar}(m) / (\text{scalar}(N)^2 * (\text{scalar}(m) - 1)))$$

La potencia estadística y el cálculo del tamaño del efecto se obtienen a través del programa G*Power¹⁴⁶. El test utilizado es “*exact, bivariate normal model*” y análisis de la

potencia “*post hoc: compute achieved power-given α , sample size, and effect size*”, “*two tails*”, “ *α error probability*”=0,05. Como es conocido, la potencia estadística ($1-\beta$) es calculada partiendo de n , el nivel de error (α) y el tamaño del efecto. En el análisis se utiliza el contraste bilateral ya que requiere mayor diferencia respecto a la manifestación de una determinada potencia.

4.8. PROGRAMA ESTADÍSTICO

Para la gestión de los datos y análisis estadístico se empleará Stata (R) 14.2 Statistics/Data Analysis. Special Edition. Copyright 1985-2015 StataCorp LLC. Texas, USA. Serial number: 401406223539. En el cálculo de la potencia estadística y del tamaño del efecto se utilizará G*Power Versión 3.1.9.4.: Statistical Power Analyses for Windows and Mac. 1992-2019. Universität Düsseldorf.

5. RESULTADOS

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.1.1. Neumonía

5.1.1.1. Casos registrados

El orden de causa de mortalidad por neumonía según el sexo y edad (tabla 1) muestra que en edades superiores a 85 años es donde presenta más relevancia, situándose para hombres y mujeres en octavo y noveno lugar respectivamente, lo que delata la trascendencia de la neumonía en la mortalidad en individuos de edad avanzada. En los hombres, hay que resaltar que a partir del intervalo 55-64 (menor consideración en orden) la mortalidad por neumonía cobra relevancia conforme aumenta la edad de los individuos, manteniéndose aproximadamente estable según sexo en intervalos inferiores. Por lo tanto, según lo descrito se puede concluir que existe una importancia baja en orden de

mortalidad por neumonía en el intervalo 55-64, medio entre los años 35-54, alto entre los años 65-84 y bastante alto por encima de los 85 años.

Tabla 1

ORDEN DE CAUSA DE MORTALIDAD POR NEUMONÍA, GRUPO DE EDAD Y SEXO
(España, 1992-2001. Tasa por 100.000 habitantes. Basado en la tasa del año 2001)

| GRUPO DE EDAD (años) | SEXO | |
|----------------------|---------|---------|
| | HOMBRES | MUJERES |
| 35-44 | 25 | 31 |
| 45-54 | 25 | 34 |
| 55-64 | 28 | 40 |
| 65-74 | 19 | 29 |
| 75-84 | 11 | 15 |
| > 85 | 8 | 9 |

En España, entre los años 1992 y 2001 la relación de años potenciales de vida perdidos por neumonía en los hombres (tabla 2) disminuye conforme aumentan los años, a excepción de 1993 y 1999. En el caso de las mujeres existe una menor variabilidad en los datos, contrastando enormemente con los hombres en el número de años potencialmente perdidos, como se aprecia por ejemplo en el año 2001.

Tabla 2

AÑOS POTENCIALES DE VIDA PERDIDOS POR NEUMONÍA Y SEXO
(España, 1992-2001. Tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000 habitantes)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 72,87 | 41,63 |
| 1993 | 82,33 | 30,57 |
| 1994 | 68,78 | 27,43 |
| 1995 | 67,18 | 29,21 |
| 1996 | 62,05 | 25,64 |
| 1997 | 60,28 | 26,53 |
| 1998 | 50,8 | 26,41 |
| 1999 | 55,3 | 22,46 |
| 2000 | 47,05 | 23,72 |
| 2001 | 43,83 | 16,75 |

En lo relativo a la tasa ajustada para la población europea de altas por neumonía por 100.000 habitantes (tabla 3), hay que indicar que aproximadamente existe una tendencia creciente con el transcurso del tiempo, tanto para los hombres como para las mujeres; observándose de nuevo una tasa mayor en el caso de los hombres.

Tabla 3

TASA AJUSTADA (POBLACIÓN EUROPEA) DE ALTAS POR NEUMONÍA POR 100.000 HABITANTES, SEGÚN EL SEXO Y AÑO
(España, 1992-2001)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 177,5 | 89,47 |
| 1993 | 183,28 | 98,99 |
| 1994 | 176,41 | 85,88 |
| 1995 | 204,47 | 106,15 |
| 1996 | 209,61 | 116,38 |
| 1997 | 225,95 | 119,18 |
| 1998 | 237,91 | 126,02 |
| 1999 | 257,25 | 133,66 |
| 2000 | 263,67 | 142,19 |
| 2001 | 261,08 | 137,54 |

En España las tasas de altas por neumonía por 100.000 hombres (tabla 4) muestran una enorme variabilidad en casi todos los intervalos de edad y años, desde 0-4 hasta 75-84. No obstante, desde el año 1992 hasta el 2001, para los hombres mayores de 85 años, es reseñable el aumento aproximado de la tasa. En el caso de las mujeres (tabla 5) este último apunte también se cumple.

En la tasa de altas por neumonía por 100.000 habitantes según el sexo y año (tabla 6), tanto en el caso de los hombres como en el de las mujeres, se observa un aumento con el transcurso de los años, existiendo dos excepciones (1994 y 2001).

Tabla 4

TASA DE ALTAS POR 100.000 HABITANTES SEGÚN EL GRUPO DE EDAD Y AÑO.
(NEUMONÍA, HOMBRES)
(España, 1992-2001)

| AÑOS | GRUPO DE EDAD (años) | | | | | | | | | |
|------|----------------------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|----------|
| | 0-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75-84 | > 85 |
| 1992 | 426,08 | 70,46 | 39,73 | 90,39 | 73,89 | 120,79 | 211,63 | 360,45 | 844,31 | 1.426,18 |
| 1993 | 478,72 | 69,33 | 34,88 | 78,88 | 70,78 | 110,42 | 199,1 | 411,15 | 926,29 | 1.617,1 |
| 1994 | 383,85 | 57,01 | 28,96 | 78,95 | 68,98 | 112,83 | 222,39 | 446,11 | 903,36 | 1.519,37 |
| 1995 | 491,83 | 67,94 | 34,19 | 85,65 | 78,3 | 116,06 | 221,95 | 526,01 | 1.082,57 | 1.984,3 |
| 1996 | 457,63 | 83,3 | 39,75 | 75,29 | 96,82 | 114,51 | 236,32 | 508,92 | 1.154,84 | 2.099,22 |
| 1997 | 519,16 | 86,52 | 32,74 | 68,68 | 88,88 | 132,41 | 251,84 | 564,49 | 1.261,64 | 2.454,67 |
| 1998 | 579,12 | 71,41 | 33,93 | 60,56 | 81,58 | 123,19 | 268,53 | 598,87 | 1.444,30 | 2.712,59 |
| 1999 | 525,88 | 57,41 | 33,72 | 58,55 | 93,18 | 140,08 | 293,17 | 732,61 | 1.612,46 | 3.226,51 |
| 2000 | 592,58 | 86,03 | 29,01 | 54,32 | 95,61 | 131,83 | 302,11 | 719,59 | 1.589,41 | 3.189,29 |
| 2001 | 598,1 | 104,75 | 35,67 | 61,73 | 91,76 | 130,04 | 285,95 | 673,8 | 1.539 | 3.191,3 |

Tabla 5

TASA DE ALTAS POR 100.000 HABITANTES SEGÚN EL GRUPO DE EDAD Y AÑO.
(NEUMONÍA, MUJERES)
(España, 1992-2001)

| AÑOS | GRUPO DE EDAD (años) | | | | | | | | | |
|------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|
| | 0-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75-84 | > 85 |
| 1992 | 341,07 | 63,6 | 18,89 | 38,78 | 30,02 | 37,62 | 81,91 | 155,37 | 337,14 | 616,42 |
| 1993 | 385,49 | 55,01 | 16,51 | 35,89 | 27,67 | 43,19 | 96,01 | 190,52 | 418,44 | 787,81 |
| 1994 | 283,7 | 54,29 | 16,73 | 34,75 | 24,53 | 41,92 | 77,41 | 178,27 | 368,88 | 782,86 |
| 1995 | 399,01 | 53,59 | 17,68 | 45,48 | 33,37 | 45,64 | 92,02 | 201,75 | 473,83 | 921,16 |
| 1996 | 422,33 | 76,08 | 26,03 | 41,79 | 38,28 | 51,35 | 101,61 | 203,28 | 529,56 | 987,62 |
| 1997 | 430,97 | 70,11 | 28,33 | 39,71 | 46,52 | 45,98 | 107,04 | 226,19 | 527,02 | 1.092,60 |
| 1998 | 503,83 | 68,81 | 18,88 | 37,04 | 37,66 | 50,62 | 109,84 | 227,42 | 579,01 | 1.202,63 |
| 1999 | 459,02 | 59,52 | 22,01 | 31,69 | 44,73 | 48,53 | 122,29 | 291 | 669,33 | 1.610,81 |
| 2000 | 518,69 | 76,39 | 21,97 | 34,41 | 46,29 | 55,79 | 127,47 | 299,82 | 647,78 | 1.556,73 |
| 2001 | 532,41 | 97,4 | 25,35 | 36,81 | 49,13 | 54,2 | 107,61 | 245,48 | 544,12 | 1.437,47 |

Tabla 6

TASA DE ALTAS POR 100.000 HABITANTES SEGÚN EL SEXO Y AÑO. (NEUMONÍA)
(España. Todas las edades.1992-2001)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 168,91 | 93,88 |
| 1993 | 175,64 | 107,32 |
| 1994 | 173,22 | 96,4 |
| 1995 | 203,07 | 118,6 |
| 1996 | 210,94 | 131,22 |
| 1997 | 229,78 | 137,77 |
| 1998 | 245,46 | 146,08 |
| 1999 | 274,82 | 167,32 |
| 2000 | 280,62 | 174,01 |
| 2001 | 279,37 | 162,29 |

5.1.1.2. Evolución de los casos

La evolución de los casos se estudia desde la perspectiva de la mortalidad por neumonía y sexo y distintos indicadores. La descripción de los mismos se realiza a través de las tablas anexas en un desglose progresivo.

5.1.1.2.1. Serie 1992-2001

La indicación de las defunciones por neumonía sirve para ubicar la importancia de este tipo de causa de muerte y su relevancia en comparación con otras causas. En España (serie indicada) las defunciones se encuentran en el intervalo aproximado 3.170-4.260, presentando valores menores en la mujer con respecto al hombre (tabla 7). La edad media a la defunción por neumonía es aproximadamente 76-80 años para los hombres y 82-85 años

para las mujeres (tabla 8), con lo que se observa la diferencia de intervalo de edad media a la defunción y mayor edad de las mujeres.

Tabla 7

MORTALIDAD POR NEUMONÍA Y SEXO
(España, 1992-2001. Número de defunciones)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 3.320 | 3.174 |
| 1993 | 3.645 | 3.314 |
| 1994 | 3.453 | 3.175 |
| 1995 | 3.729 | 3.346 |
| 1996 | 3.716 | 3.396 |
| 1997 | 3.831 | 3.464 |
| 1998 | 4.102 | 3.728 |
| 1999 | 4.254 | 3.998 |
| 2000 | 3.877 | 3.679 |
| 2001 | 3.791 | 3.260 |

Tabla 8

MORTALIDAD POR NEUMONÍA Y SEXO
(España, 1992-2001. Edad media a la defunción)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 76,67 | 82,33 |
| 1993 | 76,84 | 83,04 |
| 1994 | 77,32 | 83,51 |
| 1995 | 77,82 | 83,57 |
| 1996 | 78,07 | 83,82 |
| 1997 | 78,18 | 83,55 |
| 1998 | 79,49 | 84,1 |
| 1999 | 79,09 | 84,31 |
| 2000 | 79,55 | 84,17 |
| 2001 | 79,64 | 84,93 |

En la tabla 9 se presenta la tasa cruda en España por 100.000 habitantes para la mortalidad por neumonía según sexo y años dentro de la serie marcada, y en la 10 la tasa ajustada por edad por población europea por 100.000 habitantes.

Tabla 9

MORTALIDAD POR NEUMONÍA Y SEXO
(España, 1992-2001. Tasa cruda por 100.000 habitantes)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 17,38 | 15,94 |
| 1993 | 19,05 | 16,61 |
| 1994 | 18,02 | 15,89 |
| 1995 | 19,43 | 16,71 |
| 1996 | 19,34 | 16,93 |
| 1997 | 19,92 | 17,24 |
| 1998 | 21,31 | 18,53 |
| 1999 | 21,95 | 19,75 |
| 2000 | 19,84 | 18,04 |
| 2001 | 19,23 | 15,86 |

Tabla 10

MORTALIDAD POR NEUMONÍA Y SEXO
(España, 1992-2001. Tasa ajustada por edad por población europea por 100.000 habitantes)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 17,52 | 9,74 |
| 1993 | 18,84 | 9,8 |
| 1994 | 17,3 | 9,04 |
| 1995 | 18,23 | 9,27 |
| 1996 | 17,73 | 9,08 |
| 1997 | 17,9 | 9,05 |
| 1998 | 18,76 | 9,47 |
| 1999 | 18,72 | 9,78 |
| 2000 | 16,69 | 8,77 |
| 2001 | 15,97 | 7,45 |

Es fácil identificar (tabla 11) el aumento de la tasa de mortalidad en hombres por neumonía según se incrementa el grupo de edad a partir de 25-34 años, cobrando mucha importancia para individuos por encima de 85 años y con bastante relevancia en el intervalo 75-84. Al mismo tiempo, se puede observar como para individuos < 1 año se presentan años reseñables (1993 y 1992) y en el resto de intervalos la significación es menor. En las mujeres (tabla 12) también es importante la tasa para < 1 año especialmente los años 1992, 1993 y 1995. El intervalo 45-54 se puede equiparar en importancia al 25-34 de los hombres, con aumento según la edad. Hay que destacar la tasa menor de las mujeres con respecto a los hombres.

Tabla 11

MORTALIDAD EN HOMBRES POR NEUMONÍA Y GRUPO DE EDAD
(España, 1992-2001. Tasa por 100.000 habitantes)

| AÑOS | GRUPO DE EDAD (años) | | | | | | | | | | |
|------|----------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| | < 1 | 0-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75-84 | > 85 |
| 1992 | 6,84 | 1,47 | 0,19 | 0,39 | 2,5 | 2,79 | 4,9 | 11,88 | 37,42 | 176,05 | 692,5 |
| 1993 | 10,53 | 2,67 | 0,35 | 0,77 | 2,37 | 2,66 | 5,05 | 12,21 | 39,52 | 185,55 | 765,98 |
| 1994 | 4,71 | 1,2 | 0,33 | 0,33 | 2,31 | 3,15 | 4,17 | 10,94 | 36,74 | 175,49 | 702,88 |
| 1995 | 3,2 | 1 | 0,17 | 0,58 | 2,44 | 2,68 | 4,34 | 10,83 | 38,39 | 186,67 | 751,97 |
| 1996 | 3,21 | 1,2 | 0,09 | 0,59 | 1,73 | 2,52 | 4,21 | 12,24 | 38,92 | 176,42 | 726,04 |
| 1997 | 4,73 | 1,11 | 0,23 | 0,47 | 1,07 | 3,04 | 4,67 | 11,6 | 43,23 | 167,43 | 737,31 |
| 1998 | 4,23 | 0,91 | 0,19 | 0,29 | 0,88 | 2,02 | 4,36 | 10,83 | 42,09 | 178,62 | 826,5 |
| 1999 | 3,58 | 0,95 | 0,05 | 0,46 | 1,16 | 2,59 | 4,42 | 10,69 | 42,28 | 179,58 | 803,95 |
| 2000 | 3,4 | 0,94 | 0,19 | 0,2 | 0,5 | 2,37 | 3,85 | 10,02 | 34,36 | 162,63 | 733,26 |
| 2001 | 0,48 | 0,2 | 0,05 | 0,28 | 0,81 | 1,98 | 4,68 | 9,73 | 32,78 | 148,41 | 717,88 |

Tabla 12

MORTALIDAD EN MUJERES POR NEUMONÍA Y GRUPO DE EDAD
(España, 1992-2001. Tasa por 100.000 habitantes)

| AÑOS | GRUPO DE EDAD (años) | | | | | | | | | | |
|------|----------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | < 1 | 0-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75-84 | > 85 |
| 1992 | 10,94 | 2,6 | 0,32 | 0,44 | 0,99 | 0,99 | 1,07 | 3,84 | 15,98 | 94,27 | 489,6 |
| 1993 | 6,97 | 1,78 | 0,08 | 0,28 | 0,82 | 0,71 | 1,14 | 4,33 | 15,48 | 96,68 | 504,81 |
| 1994 | 4,47 | 1,38 | 0,04 | 0,44 | 0,52 | 0,89 | 1,34 | 2,93 | 13,87 | 93,39 | 466,49 |
| 1995 | 6,25 | 1,6 | 0,09 | 0,32 | 0,61 | 1,02 | 1,05 | 3,77 | 13,23 | 92,39 | 487,73 |
| 1996 | 2,84 | 0,86 | 0,33 | 0,35 | 0,57 | 0,96 | 0,95 | 3,79 | 13,33 | 91,75 | 475,89 |
| 1997 | 3,35 | 1,08 | 0,24 | 0,26 | 0,69 | 0,76 | 1,61 | 3,31 | 14,66 | 93,67 | 453,05 |
| 1998 | 3,41 | 0,87 | 0,25 | 0,27 | 0,53 | 0,78 | 1,72 | 3,96 | 14,87 | 91,11 | 494,52 |
| 1999 | 1,63 | 0,34 | 0,35 | 0,14 | 0,62 | 0,69 | 1,53 | 3,92 | 16,51 | 92,41 | 516,63 |
| 2000 | 3,12 | 0,89 | 0,1 | 0,18 | 0,55 | 1,11 | 1,26 | 3,08 | 14,36 | 82,91 | 461,19 |
| 2001 | 0,51 | 0,43 | 0,05 | 0,22 | 0,42 | 0,69 | 1,2 | 2,19 | 10,93 | 69,68 | 412,99 |

Según se ha comentado con anterioridad, en España el grupo de edad < 1 año presenta interés para la mortalidad por neumonía. Considerando las tablas 11 y 12 se ha estimado conveniente la elaboración de la tabla 13 en la que se presenta la mortalidad en ambos sexos. En ella se aprecia con mayor claridad el alcance de la mortalidad en esa franja de edad.

Tabla 13**MORTALIDAD EN AMBOS SEXOS POR NEUMONÍA Y EDAD MENOR A 1 AÑO**
(España, 1992-2001. Tasa por 100.000 nacidos)

| AÑOS | GRUPO DE EDAD (años) < 1 |
|------|--------------------------------|
| 1992 | 8,82 |
| 1993 | 8,81 |
| 1994 | 4,59 |
| 1995 | 4,68 |
| 1996 | 3,03 |
| 1997 | 4,06 |
| 1998 | 3,83 |
| 1999 | 2,63 |
| 2000 | 3,27 |
| 2001 | 0,49 |

En España las defunciones por neumonía, año y sexo se aproximan bastante, con valores menores en las mujeres.

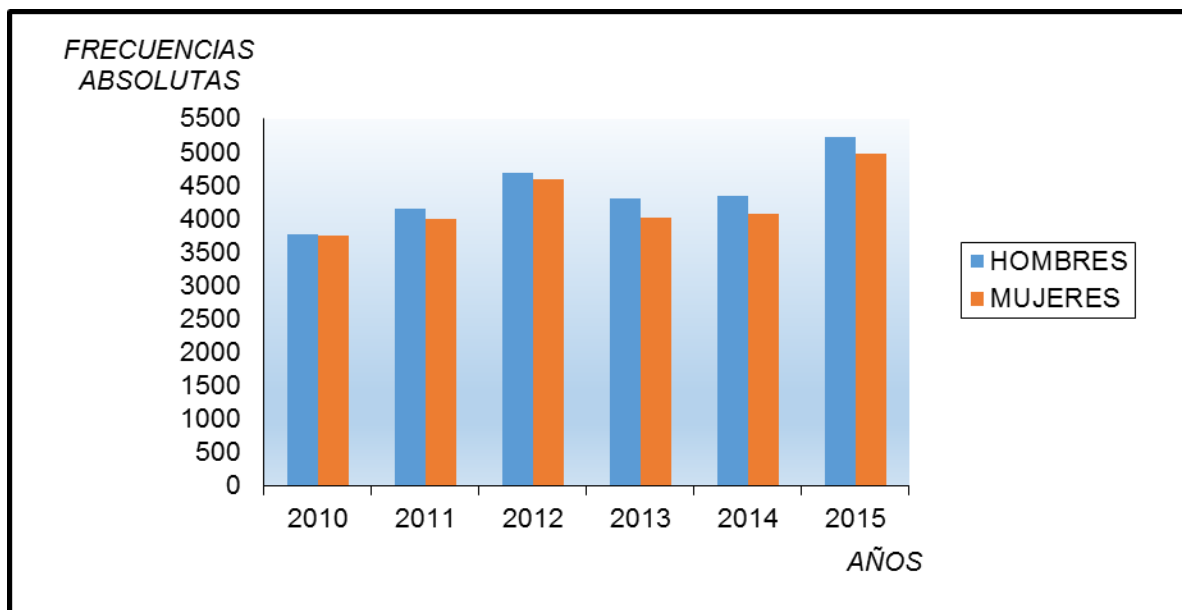
5.1.1.2.2. Serie 2010-2015

En los últimos años (serie 2010-2015) las defunciones por neumonía en España han sufrido un ligero incremento, especialmente en el año 2015. En el sexo femenino los registros han sido menores, pero con un comportamiento similar al de los hombres durante la serie descrita (figura 1). En el año 2015 se contabilizó el mayor número de muertes, 5.229 para los hombres y 4.980 en las mujeres, mientras que 2010 supuso la menor cantidad con una

frecuencia absoluta prácticamente idéntica en ambos sexos (3.771 en hombres frente a 3.754 en mujeres).

Figura 1

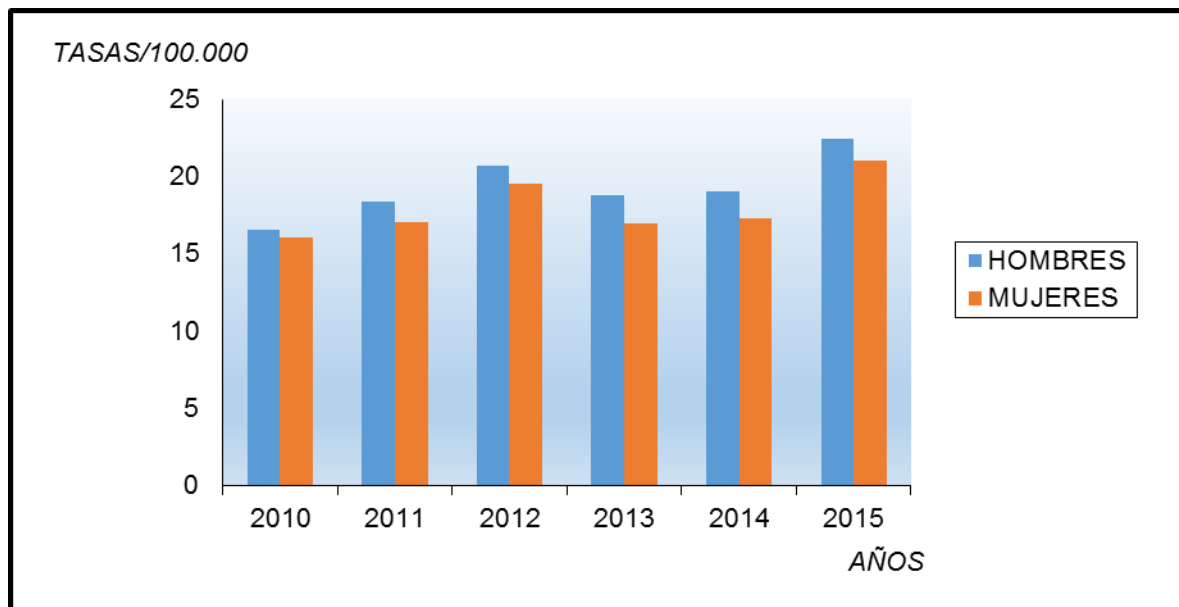
MORTALIDAD POR NEUMONÍA Y SEXO
(España, 2010-2015. Número de defunciones)



En consonancia a la figura anterior, la figura 2 muestra la evolución de las tasas por 100.000 habitantes atendiendo al sexo en España para los mismos años. En el año 2015 las tasas para los hombres y las mujeres fueron respectivamente 22,50 y 21,09; en comparación con 2010 donde se contabilizaron las más bajas (16,61 y 16,06). Los valores representados en las figuras 1 y 2 indican mayores defunciones por neumonía para el sexo masculino aunque sin diferencias notables con el femenino, especialmente en el año 2010.

Figura 2

MORTALIDAD POR NEUMONÍA Y SEXO
(España, 2010-2015. Tasas por 100.000 habitantes)



En la serie 2011-2015, la distribución de la mortalidad por neumonía en España según el sexo es de 51,23 % en hombres y 48,77 % en mujeres. Los estadísticos principales de centralización determinados son: el promedio (hombres=4554 y mujeres=4335) y la mediana (hombres=4357 y mujeres=4088). Asimismo, el año en que más defunciones por neumonía se producen tanto en hombres como en mujeres es el 2015.

5.1.2. Legionelosis

5.1.2.1. Serie 1997-2002

En España, según se observa en la figura 3, ha habido un aumento paulatino en los brotes comunitarios descritos desde 1997 con excepción del año 2002 en el que se producen 51. Para los casos de ámbito comunitario también se produce un aumento sobre todo a partir

del año 1999 y disminuyendo en el 2002. Hay que citar, por la gran repercusión de estos, el brote ocurrido en el año 2001 en Murcia con 449 casos confirmados.

En el ámbito nosocomial (intrahospitalario) existe mayor alternancia en años en el número de brotes y casos, sin una línea definida. Para las defunciones se observa un mayor número total en la serie que para el comunitario.

El número total de brotes, casos y defunciones por legionelosis durante la serie 1997-2002 se refleja en la figura 3, tanto para el ámbito comunitario como para el nosocomial. Claramente se produce un mayor número de brotes y casos en el ámbito comunitario frente al nosocomial.

En la representación de los brotes de legionelosis acontecidos en España durante la serie 1997-2002 se observa que para el ámbito comunitario se ha producido un aumento en el número y que es bastante mayor al nosocomial. Este se ha mantenido en el intervalo inferior [0-10], sin cambios importantes. Se podría plantear la posibilidad de un mayor control de los brotes en el ámbito hospitalario¹⁴⁷ frente al comunitario, inclusive de las instalaciones con riesgo para la legionelosis.

La vigencia del Real Decreto 909/2001, de 27 de julio, a partir del 28 de julio de 2001 impone la adecuación de las instalaciones contempladas en dicho Real Decreto en un plazo de 6 meses (con ampliaciones excepcionales). Esto implica un mayor control sobre las diferentes instalaciones, lo que debería traducirse en principio en un menor número de brotes. Para los datos aportados se observa como en contra de lo esperado en el año 2002 es cuando mayor número de brotes se produce, aún con medidas higiénico-preventivas impuestas por la normativa. En el ámbito nosocomial el número de brotes en el año 2002 es idéntico al del año anterior.

Para los casos de legionelosis en el ámbito comunitario se observa una tendencia creciente, hasta llegar a un máximo en el año 2001 (714). De nuevo se aprecia como en el ámbito nosocomial no se producen grandes cambios, alcanzando también el valor máximo (41) en el año 2001.

Las curvas para los dos ámbitos descritos son comparativamente distintas tanto en el caso de los brotes como para los casos, lo que muestra su independencia.

La representación de las defunciones por legionelosis en España para la serie y ámbitos descritos, muestra una cierta similitud en las gráficas. La mayor aproximación se produce en el año 1999 con solo dos defunciones de diferencia. En segundo lugar se encuentran los años 2000 y 2002 con 4 defunciones. El mayor número de defunciones en el ámbito comunitario y nosocomial se produce respectivamente en los años 2000 y 2001.

España forma parte del Grupo Europeo para el estudio de la legionelosis asociada a viajes (EWGLINET). En la figura 3 se presenta el número de brotes, casos y defunciones por legionelosis en España para la serie estudiada y EWGLINET. El objetivo del Grupo Europeo es la identificación precoz y notificación de los casos de legionelosis en turistas que han viajado a otros países, permitiendo una rápida investigación de las posibles fuentes de infección y la adopción de medidas de control oportunas. Igualmente, recoge información agregada de la incidencia de legionelosis en Europa.

En España es el CNE el que recibe la notificación de los casos de legionelosis en turistas y envía esta información a cada comunidad autónoma. El sistema funciona como un sistema de alerta que tiene como objetivo, a partir del intercambio rápido de información de los casos de legionelosis relacionados con viajes, la detección de casos agrupados y brotes cuyo estudio permita identificar la posible fuente común de infección y tomar las medidas control adecuadas.

Desde 1996 algunos países comunican a los operadores turísticos, al mismo tiempo que al EWGLI, los casos de legionelosis y los hoteles relacionados. Este hecho se justificó a partir de una Directiva de la Unión Europea (90/314/CEE¹⁴⁸) relativa a la contratación de viajes combinados con operadores turísticos y su interpretación en el sentido de responsabilizar a estos de la salud de los turistas y, por tanto, con ser alojados en determinados establecimientos que pudieran suponer riesgo de enfermar.

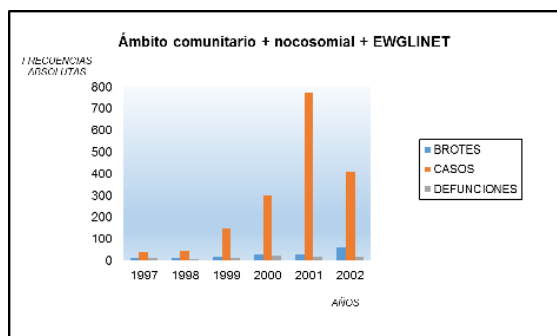
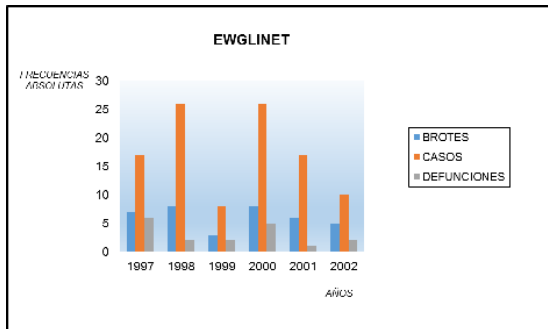
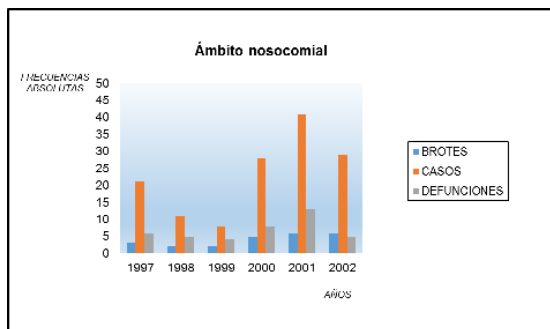
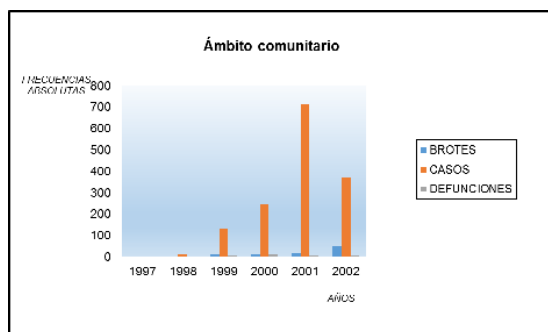
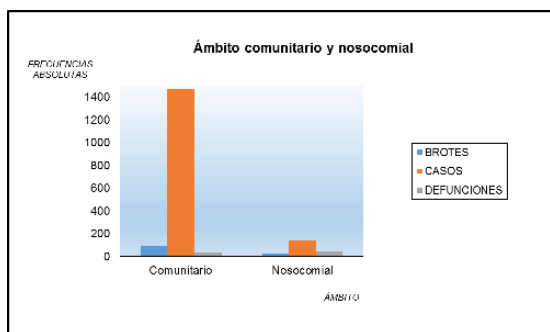
Es interesante prestar una mayor atención a la detección de los casos de legionelosis en turistas, tanto a los que contraen la enfermedad en nuestro país, como los casos de españoles que enferman en el extranjero. La información epidemiológica que permite identificar la posible fuente de infección es de gran importancia.

La información de los casos notificados por el EWGLI es incompleta e insuficiente en muchas ocasiones. Es necesario mejorar este aspecto, instando al EWGLI a un mayor esfuerzo en la recogida de datos de los pacientes relacionados con su estancia en España, así como de los datos epidemiológicos¹⁴⁹. Los valores de la figura 3 sugieren una posible aplicación del comparativo entre brotes, casos, defunciones y normativa vigente en el momento, siendo el número total de casos y defunciones menor que el comunitario y nosocomial. Sin embargo, hay que matizar que la relación no implicaría asociación entre la aparición de brotes y la afectación de españoles que se encuentren en el territorio nacional (España). En cambio, si es de relieve la afectación de extranjeros europeos con estancia en España.

Se observa un alto número total de brotes de legionelosis por año en 2002 y de casos en el 2001 (comprendiendo los ámbitos comunitario, nosocomial y EWGLINET). También se advierte el mayor número total de defunciones por año en el 2000, produciéndose para la serie y conjunto de ámbitos 92 defunciones en total.

Figura 3

LEGIONELOSIS. ÁMBITOS
(España, 1997-2002)



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del CNE⁸⁷

5.1.2.2. Serie 2010-2015

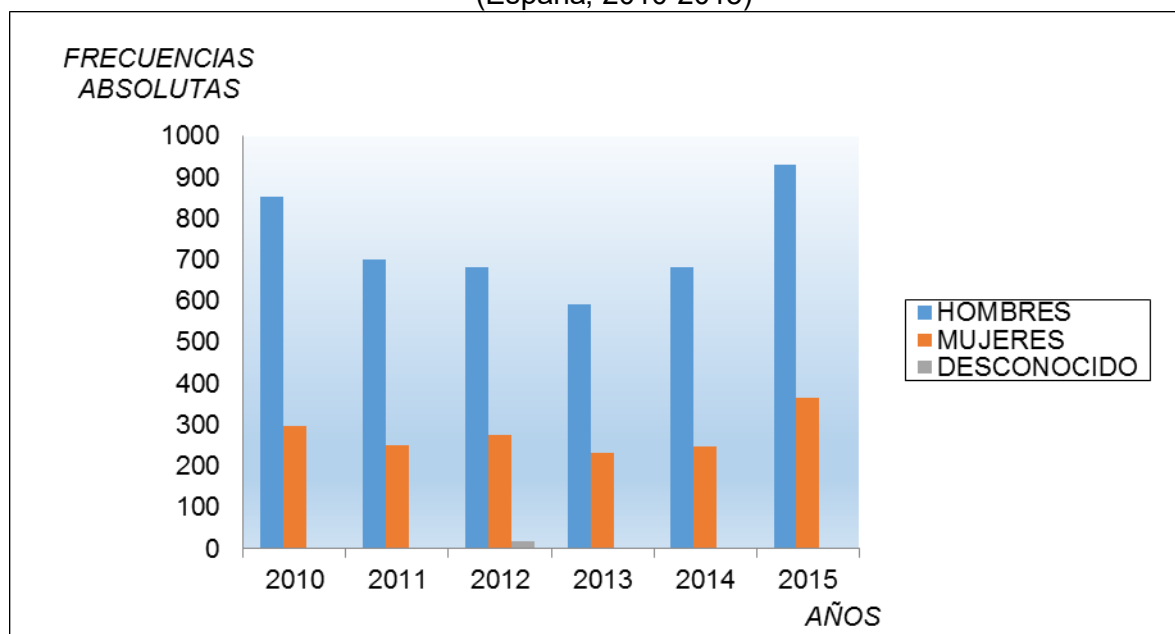
En España, para la legionelosis, en años recientes (serie 2010-2015) los casos notificados de legionelosis según sexo (figura 4) muestran un número mayor en frecuencias absolutas en el masculino. En particular, es en el año 2015 cuando se observa el mayor número de casos (932) siéndolo también en mujeres (366). En general, el recuento de casos en hombres es más del doble que de mujeres y, en ambos, podría intuirse un “valle” en lo que respecta a la evolución de los casos desde el inicio de la serie hasta el final.

Por otro lado, con una representación mucho menor a los dos anteriores, el número de casos “desconocidos” supone valores prácticamente irrelevantes en los años 2010, 2011 y 2013, inexistentes en el 2014 y 2015, y reseñable en el 2012 (19 casos).

En el caso de la legionelosis se podría afirmar que existe mayor afectación del sexo masculino frente al femenino, como ocurría con la neumonía, siendo esta mucho más ostensible en el segundo caso. Por las frecuencias absolutas puede parecer que la legionelosis no tiene una gran repercusión sanitaria, pero nada más lejos de la realidad, en particular por la posibilidad de brotes ocasionados, entre otros, por la falta de prevención de la enfermedad.

Figura 4

**CASOS NOTIFICADOS DE LEGIONELOSIS (SEGÚN SEXO)
(España, 2010-2015)**



En el quinquenio 2010-2015 (figura 5) relativo a los casos notificados según comunidad autónoma, es fácil identificar como en la mayoría de las comunidades se presenta un promedio anual inferior a 100 casos. Sin embargo, hay que señalar que en el año 2015, Castilla-La Mancha mostró un pico epidémico (299 casos) frente a los 15 de 2014. Este es muy llamativo, siendo además el mayor valor registrado en toda la serie. Asimismo, Cataluña y la Comunidad Valenciana presentan los datos más altos registrados y, en particular, la primera. Los motivos de la representación para estas dos comunidades pueden deberse a aspectos tan variados como el desarrollo industrial, turístico, comunicación de los casos, medio ambientales, ámbito hospitalario, etc.

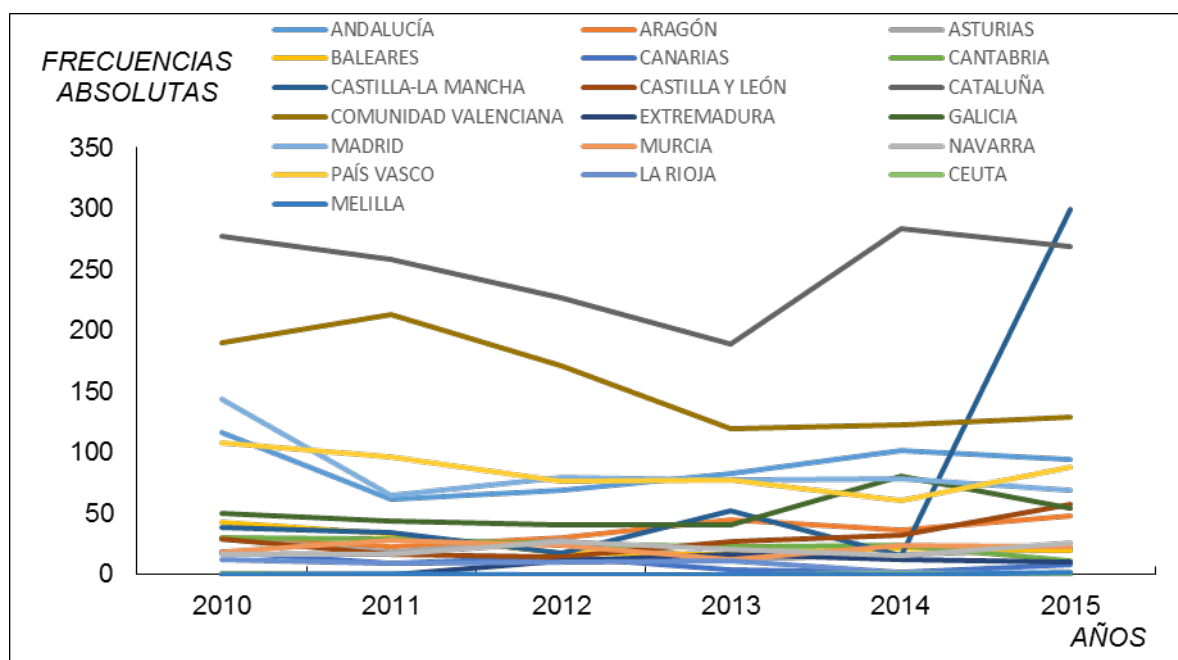
En general, se podría afirmar que existe un umbral de los casos para la mayoría de las comunidades autónomas, siempre con una similitud dentro de la serie, y sin cambios apreciables en la tendencia. Únicamente es destacable el año 2013 (52 casos) para Castilla-

La Mancha y, en el 2014, Galicia (81) y Andalucía (102). En este último año Cataluña presentó 284 casos.

En consonancia con la figura 4, la 5 muestra un aumento de casos notificados en el último año respecto al promedio en los dos años anteriores.

Figura 5

**CASOS NOTIFICADOS DE LEGIONELOSIS (SEGÚN COMUNIDAD AUTÓNOMA)
(España, 2010-2015)**



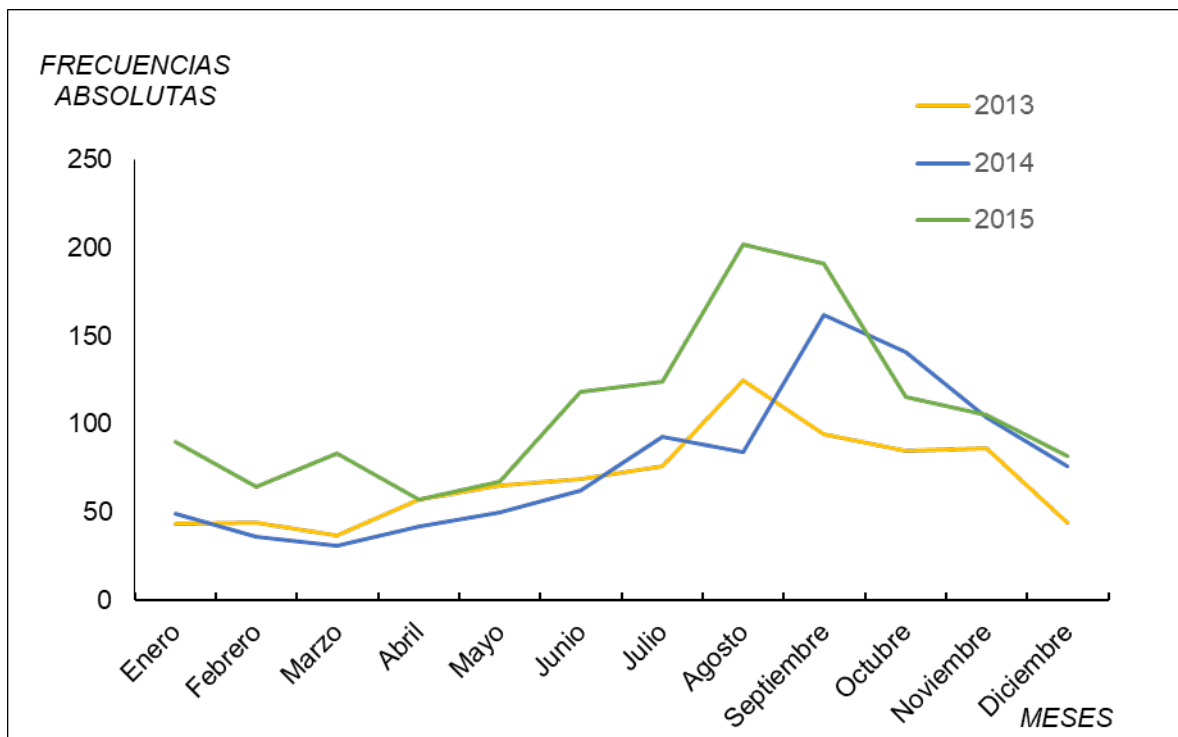
En los años 2013-2015 (figura 6) es constatable la periodicidad en el aumento de casos notificados según el mes. De hecho, es un patrón estacional (finales de primavera- verano) que suele repetirse en la mayoría de los años con un pico epidémico al final del verano (desde julio a septiembre) y un decaimiento en los meses más fríos. Mientras, en la primavera, se percibe un aumento paulatino del número de casos registrados.

En la figura 6 es notorio como ha habido un empeoramiento en el número total (anual) de casos de legionelosis desde el 2013 al 2015. Estos fueron respectivamente: 825, 930 y 1298; por lo que sería oportuno prestar atención a estos registros. En los meses de junio, julio y agosto prácticamente existe el doble de casos entre los años 2013 y 2015.

Por último, cabe mencionar que el año 2015 muestra una tendencia atípica con respecto a los otros dos al inicio del año (de enero a marzo), y con valores más altos en el último mes del primer trimestre del año. Este comportamiento anual podría deberse a factores meteorológicos o de diversa índole que explicasen este fenómeno.

Figura 6

**CASOS NOTIFICADOS DE LEGIONELOSIS Y MES
(España, 2013-2015)**



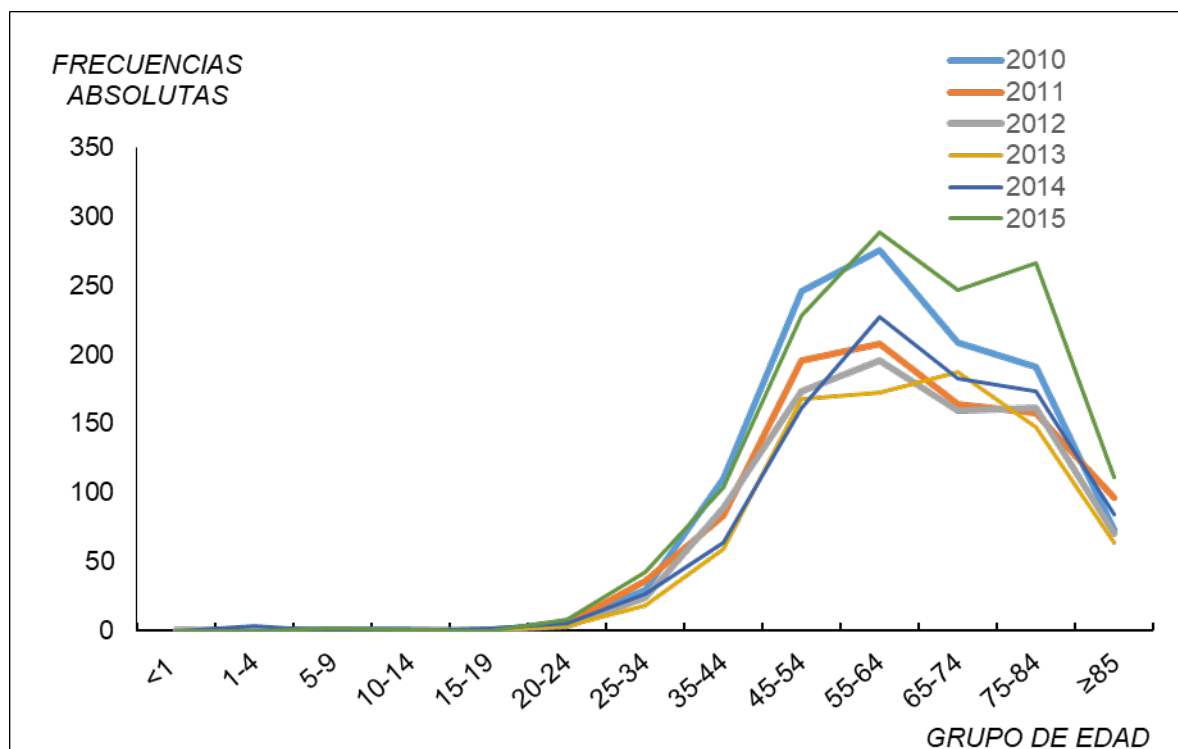
En España, para la serie temporal 2010-2015, la tendencia de los casos notificados de legionelosis según los grupos de edad (figura 7, ambos sexos) indica que, en general, es a

partir del grupo etario 20-24 cuando se muestra un incremento aproximadamente hasta el intervalo 55-64. A partir de este grupo, y salvo excepciones (2012, 2013 y 2015), se produce un descenso en las frecuencias absolutas hasta el grupo de edad ≥ 85 . En particular, las excepciones se debieron respectivamente a los intervalos 75-84, 65-74 y 75-84. Hay que reseñar los años 2015 y 2010 (series superiores) donde se encuentran el mayor número de casos.

Por lo tanto, se puede decir que en ambos sexos, existe una mayor presencia de casos de legionelosis en edades avanzadas; sin que se deba desestimar el impacto en otros grupos de edad.

Figura 7

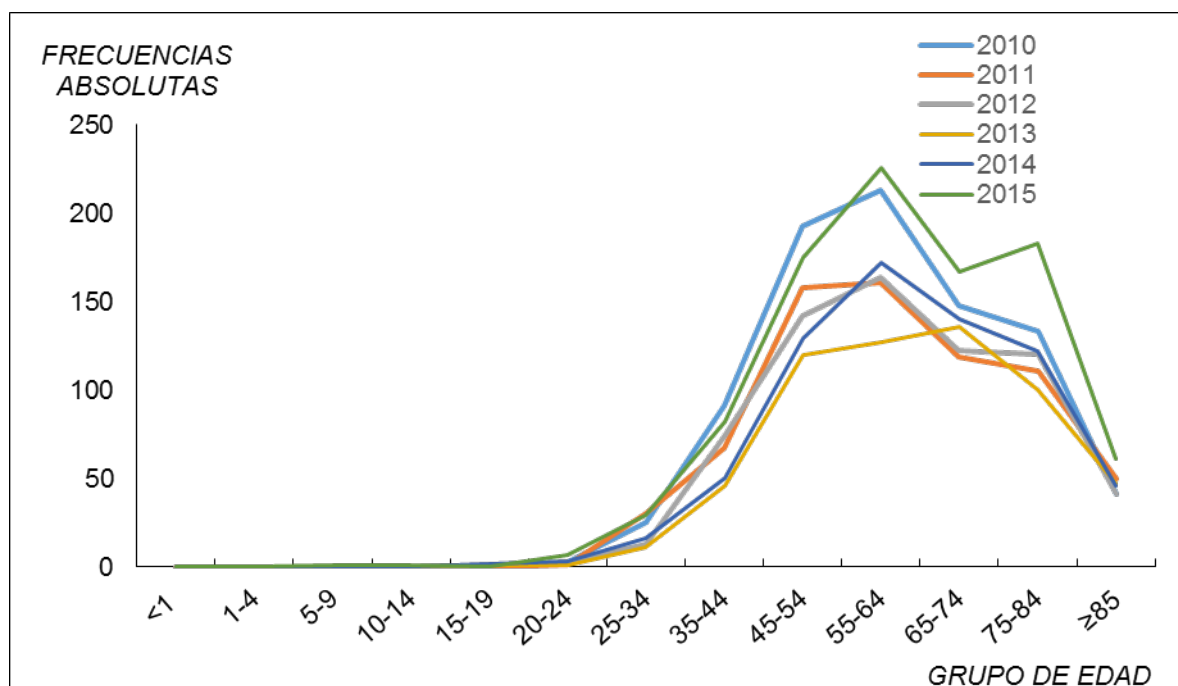
CASOS NOTIFICADOS DE LEGIONELOSIS Y GRUPO DE EDAD (AMBOS SEXOS)
(España, 2010-2015)



Para los hombres (figura 8) el comportamiento en las tendencias de la serie es muy similar a la representación de la figura anterior. Únicamente, en los años 2013 y 2015 se produce una ruptura en el declive de los casos desde el grupo 55-64 (65-74 y 75-84, respectivamente). En los años 2010 y 2011 no existen casos notificados por debajo del grupo de edad 20-24; en el 2012 y 2013 solo un caso en el intervalo 15-19, dos en 2014; y en el 2015 un caso respectivamente en los grupos 5-9 y 10-14. Hay que reseñar que, tal y como se verá en la figura posterior, la legionelosis afecta más a los hombres que a las mujeres. Esto puede deberse a factores laborales, el tabaquismo, antecedentes de otras enfermedades, etc.

Figura 8

CASOS NOTIFICADOS DE LEGIONELOSIS Y GRUPO DE EDAD (HOMBRES)
(España, 2010-2015)

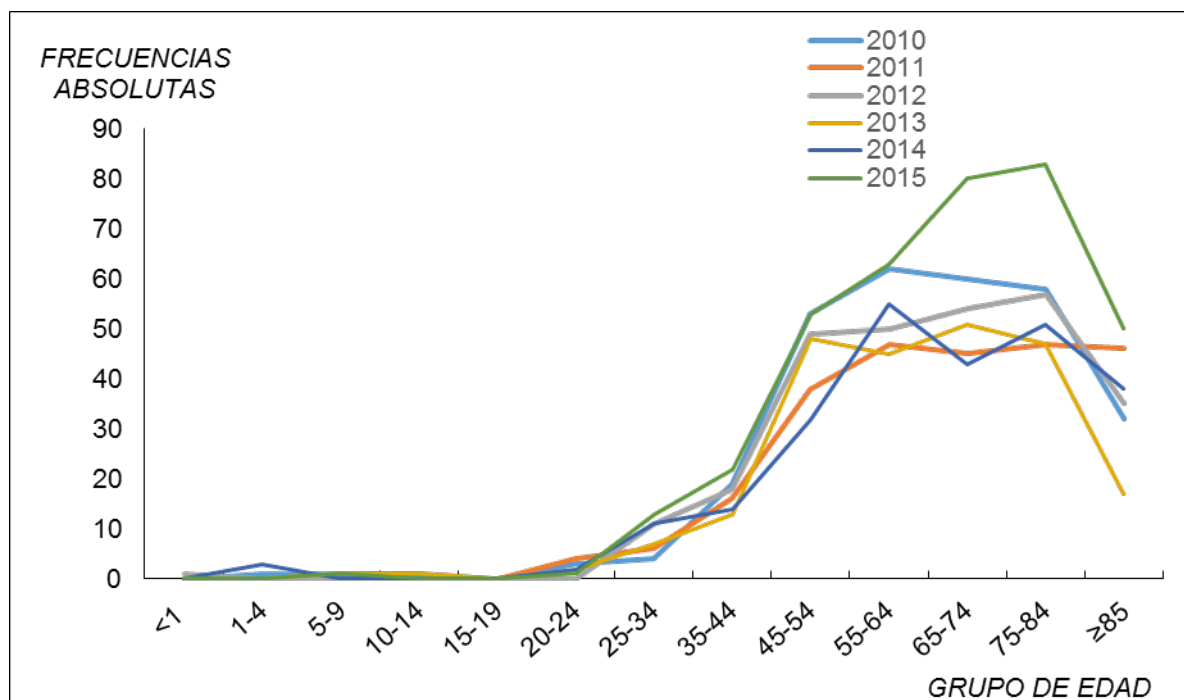


En España, tal y como se indicó anteriormente, los casos notificados en mujeres son menores que los de los hombres (figura 9) aunque hay que destacar que existe una variación respecto a los grupos de edad donde tiene más presencia; ya que a pesar de que el intervalo 55-64 no deja su protagonismo, es destacable igualmente el 75-84 (años 2012,

2014 y 2015). El año 2011 prácticamente presenta estabilidad a partir del grupo de edad 55-64. Como ocurrió con los hombres, los años 2015 y 2010 son los que presentan el mayor número de casos. Por debajo del intervalo 20-24 existen muy pocos casos, excepto en el año 2011 que no hay ninguno; resaltando en el 2014 tres en el grupo de edad 1-4.

Figura 9

CASOS NOTIFICADOS DE LEGIONELOSIS Y GRUPO DE EDAD (MUJERES)
(España, 2010-2015)

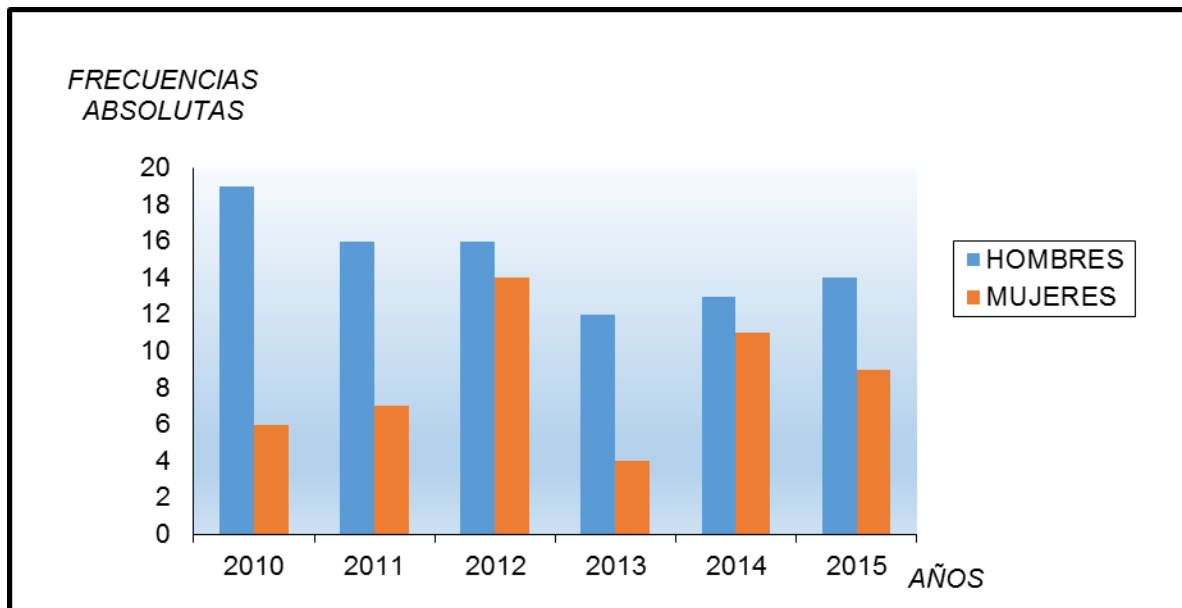


En España, el número total de defunciones por legionelosis según el sexo, para la serie 2010-2015 (figura 10), se manifiesta en que en el sexo masculino ha habido un muy ligero decremento en la mortalidad; mientras que en el sexo femenino se produce una alternancia a lo largo de la serie. Respecto a la mortalidad total, es más alta en el sexo masculino (90) que en el femenino (51). El total de defunciones al año se encuentra en el intervalo 23-30,

excepto en el 2013 que fue 16. Relativo a este total puede indicarse que a lo largo de la serie se ha mantenido un número aproximado de defunciones.

Figura 10

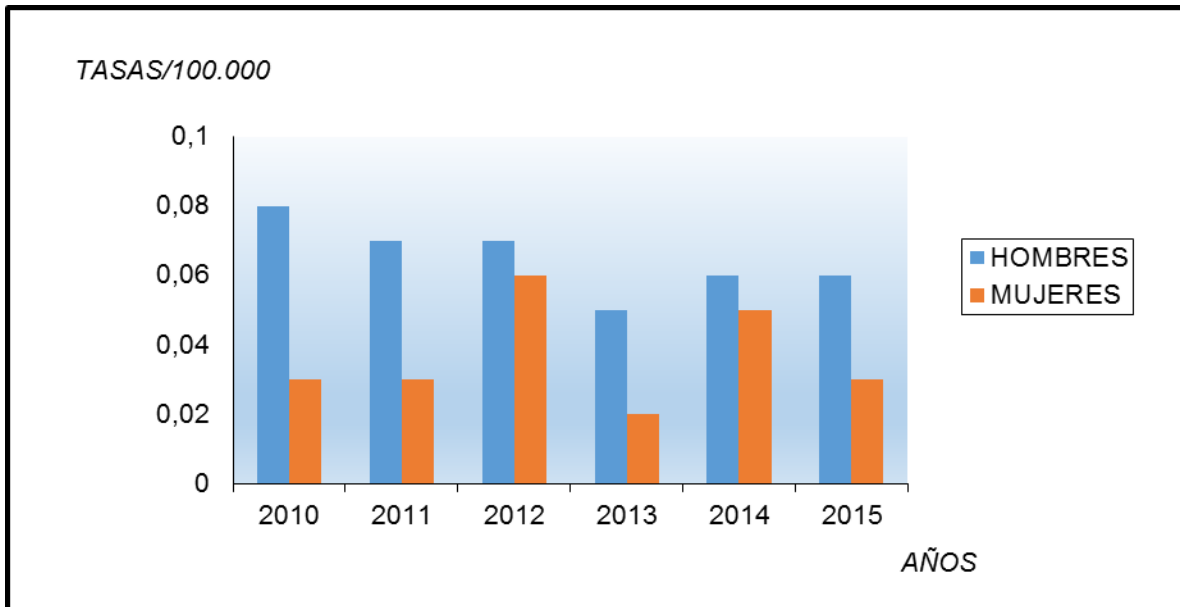
MORTALIDAD POR LEGIONELOSIS Y SEXO
(España, 2010-2015. Número de defunciones)



En lo referente a las tasas por 100.000 habitantes, según el sexo (figura 11), en España se muestran en consonancia a la figura 10. En el hombre se evidencia que los años 2011 y 2012 así como 2014 y 2015 presentaron las mismas tasas, 0,07 y 0,06 x 100.000 habitantes, respectivamente. En las mujeres la tasa fue de 0,03 en los años 2010, 2011 y 2015. Como curiosidad cabe destacar que en los años 2012 y 2014 las tasas en los dos sexos son muy próximas, siendo la mayor en hombres en el año 2010 (0,08) y la menor en mujeres en el 2013 (0,02).

Figura 11

MORTALIDAD POR LEGIONELOSIS Y SEXO
(España, 2010-2015. Tasas por 100.000 habitantes)



En la serie 2011-2015, la distribución de la mortalidad por legionelosis en España según el sexo es de 61,21 % en hombres y 38,79 % en mujeres. Los estadísticos principales de centralización determinados son: el promedio (hombres=14 y mujeres=9) y la mediana (hombres=14 y mujeres=9). Los años en que más defunciones por legionelosis se producen en la serie citada son el 2011 y 2012 en hombres, y en mujeres el último.

5.1.3. Relación entre evolución legislativa de prevención de la legionelosis, casos registrados y mortandad

El objeto de la publicación de diferente normativa para el control y la prevención de la legionelosis no es otro sino controlar la aparición de casos y brotes vinculados a instalaciones de riesgo. La evolución y perfeccionamiento del Real Decreto 909/2001, de 27 de julio, condujo al Real Decreto 865/2003, de 4 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis.

La legionelosis es una enfermedad con riesgo de muerte observada aproximadamente en un 15 % de los pacientes con neumonía. La mortalidad atribuida a la legionelosis se encuentra entre el 5-30 %. Los pacientes con una legionelosis típica presentan fiebre > 39 °C, tos y síntomas gripales que no responden a los antibióticos convencionales betalactámicos, incluso con desórdenes neurológicos en los casos severos. Algunos factores de riesgo establecidos de antemano para el desarrollo de la enfermedad son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fumar y terapias inmunodepresivas. Los brotes de infecciones del tracto respiratorio son relativamente comunes en residencias de la tercera edad, siendo muy útil la vigilancia para el control de los mismos y la diagnosis¹⁵⁰ temprana. Las nuevas herramientas de diagnóstico tales como el antígeno urinario para la *Legionella*^{151,152} y la PCR¹⁵³ de una muestra de esputo permiten mayor rapidez y precisión en el procedimiento. Tratamientos más novedosos incluyen macrólidos de segunda generación o alternativamente nuevas quinolonas que están recomendadas como medicamentos de primera línea en pacientes trasplantados¹⁵⁴.

Tal y como se ha comentado, en España la presentación de las cifras de mortalidad y morbilidad se realiza a través de un registro del CNE. Mediante el uso de estas cifras se han confeccionado las figuras que se adjuntan, siendo muy útiles para la comprensión del alcance de ciertas enfermedades respiratorias y de otros factores que pueden influir en las mismas. Al mismo tiempo, se describe la influencia que sobre la población tienen estas enfermedades a nivel nacional, en especial la legionelosis.

La presentación de la legionelosis posiciona a la enfermedad en el contexto epidemiológico así como la sensibilización y descripción de la misma en distintos ámbitos¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. El estudio y análisis de los datos posteriores podría mostrar la “incidencia” de la enfermedad en diferentes grupos de edad, sexos o factores.

5.1.3.1. Estado de la legionelosis en España

Según la “*World Health Organization*” (1999) España presenta respecto a los países europeos un número importante de casos informados (306), frente al máximo de Francia (445). En cambio, la tasa por millón española aunque alta (7,76) no lo es tanto como Bélgica (19,50), Dinamarca (16,98) u Holanda (16,75)⁸⁷.

En Europa, las cifras de incidencia notificada varían mucho de un país a otro, dependiendo de las características de los sistemas de vigilancia. La tasa media de notificación en el año 2000 fue de 0,54 casos por 100.000 habitantes, si bien países como Dinamarca y España alcanzaron cifras de 1,8 y 1,9 casos por 100.000 habitantes, respectivamente¹⁵⁸.

Durante 20 años, en el laboratorio de *Legionella* del Centro Nacional de Microbiología de España (Servicio de Bacteriología) perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, se han estudiado 82 brotes de legionelosis¹⁵⁹. Según se ha descrito, el ámbito en dónde se adquiere la infección sirve para la agrupación de los brotes: comunitarios, hospitalarios y relacionados con viajeros. La distribución geográfica muestra que los brotes relacionados con los viajeros se producen fundamentalmente en el litoral Mediterráneo y Canarias, mientras que los hospitalarios y comunitarios se producen tanto en el interior de la península como en el litoral. Como origen de la infección son importantes los sistemas de distribución de agua sanitaria en hospitales y hoteles (habiéndose aislado *Legionella* en depósitos, grifos y duchas), además de otras instalaciones como: humidificadores, *spas*, sistemas de agua contra incendios, etc. Los resultados obtenidos en el Centro Nacional de Microbiología muestran el papel relevante de las torres de refrigeración en los brotes de legionelosis ocurridos en comunidades abiertas.

De las determinaciones efectuadas sobre aislado/s procedente de algún paciente de los brotes en que se disponía material, el 100 % de los brotes comunitarios y de los

relacionados con los viajeros y el 88 % de los hospitalarios se debieron a *Legionella pneumophila* serogrupo 1. Como es sabido, en el ámbito hospitalario otros serogrupos pueden causar brotes.

Una vez que se ha descrito el alcance de la legionelosis en Europa, España y los diferentes ámbitos, es preciso matizar sobre la incidencia de la enfermedad en la población. Asimismo, es interesante conocer la situación en las distintas comunidades autónomas.

5.1.3.1.1. Serie 1997-2002

Según indica el CNE la legionelosis es una enfermedad de declaración obligatoria en el estado español. El Real Decreto 2210/1995¹⁰⁹, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, establece que la modalidad de declaración es semanal. Antes de 1996 no se consideraba enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional. Desde 1997, año de introducción de la legionelosis en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, la incidencia de la enfermedad ha presentado una tendencia creciente (figura 12) y una tasa de crecimiento anual para el período 1997-2002 del 52,5 %. Este aumento en el número de casos declarados está relacionado con la amplia difusión del uso del antígeno en orina (en nuestro país se aceptó como diagnóstico de caso confirmado en 1999) como técnica diagnóstica y la progresiva sensibilización en toda la comunidad científica por un mejor diagnóstico, control y prevención de la enfermedad. Este punto puede aclarar en parte el desfase existente entre el aumento de la enfermedad (brotes) y la vigencia de la normativa específica para el control y la prevención de la legionelosis. El año 2000 presenta una tasa de incidencia de 1,9 por 100.000 habitantes que frente al año 1999 supuso un incremento del 74 %. Para el periodo 1997-2000, la evolución de las tasas de incidencia fue claramente ascendente con una tasa de crecimiento anual constante del 54 %.

En los primeros años de notificación de una enfermedad, las variaciones observadas en la incidencia declarada responden más a una mayor cobertura del sistema de declaración que a verdaderos cambios en su incidencia. La presentación habitual de la enfermedad es en forma de casos esporádicos, pero cada vez es más frecuente la presentación en forma de casos asociados “cluster” o brotes con un gran número de afectados. Como se ha indicado anteriormente las torres de refrigeración suelen ser el origen de un gran número de brotes comunitarios con un elevado número de casos. En otras ocasiones, los brotes se asocian con mayor frecuencia a problemas en la red de agua sanitaria seguido de las torres de refrigeración, desconociéndose en un porcentaje importante la fuente de infección¹⁵⁸.

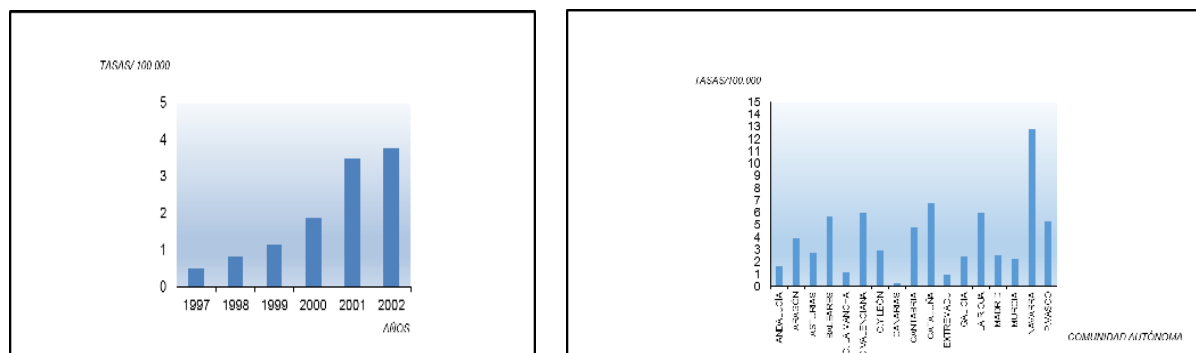
Partiendo de los datos para el año 2002 se confecciona la figura 12, presentando una amplia variación en las tasas de incidencia por 100.000 habitantes entre las distintas comunidades autónomas. La tasa mayor la presenta la Comunidad Autónoma de Navarra y la menor Canarias.

En general, el número de brotes de legionelosis notificado ha aumentado en los últimos años. En 2002 se ha duplicado con creces la cifra en relación al año previo, habiéndose constatado una mejora en la detección y notificación. En particular, se ha producido un aumento en los brotes y casos comunitarios desde finales de los años noventa, resaltando, tal y como se ha comentado, el brote del 2001 en Murcia con 449 casos confirmados. En el ámbito nosocomial existe menor variación en años en el número de brotes y casos, con expresión inferior con respecto al ámbito comunitario y una tendencia más estable. Sin embargo, para las defunciones existe un número total mayor en la serie que para el comunitario (41 frente a 33)¹⁶⁰. Por lo tanto, en lo relativo al número de brotes de legionelosis acontecidos en España durante la serie 1997-2002 (Fig. 1), hay que matizar que en el ámbito comunitario se produce un aumento que es bastante mayor al nosocomial. Este se ha mantenido en el intervalo más bajo [0-10], sin cambios relevantes. En el ámbito nosocomial el número de brotes en el 2002 fue idéntico al del año anterior. Por ello, cabría la

posibilidad de considerar un mayor control de los brotes del ámbito hospitalario frente al comunitario con origen en las instalaciones con riesgo para la legionelosis.

Figura 12

**LEGIONELOSIS. TASAS DE INCIDENCIA POR 100.000 HABITANTES
(España y comunidades autónomas, 1997-2002)**



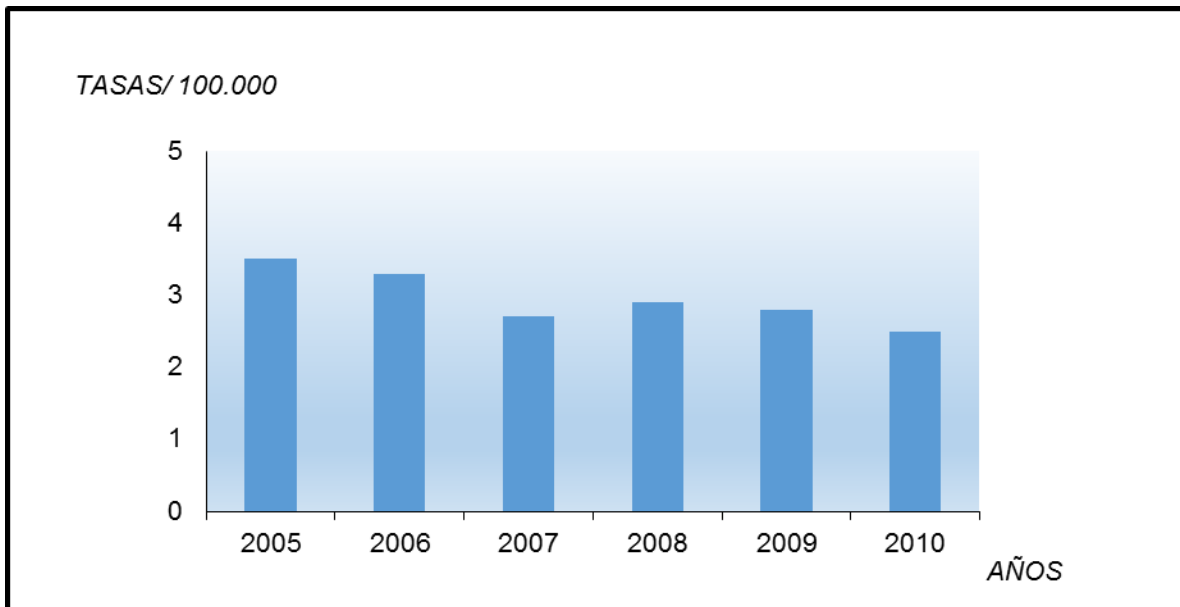
Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005¹⁶¹

5.1.3.1.2. Serie 2005-2015

En la serie 2005-2010 y en lo relativo a la vigilancia de la legionelosis (figura 13), España evidencia una ligera disminución de los casos x 100.000 habitantes a lo largo de la misma. A pesar de que en los años 2008 y 2009 se produjo un leve aumento en las tasas de incidencia, es posible afirmar que el último año presentó el menor valor (2,5); favorable si se compara con el máximo que aconteció en el 2005 (3,5). No obstante, resultaría interesante poder comparar dichas tasas con los años sucesivos, con objeto de determinar la tendencia que presentan las mismas y si se está produciendo una mejora en términos de vigilancia de la enfermedad.

Figura 13

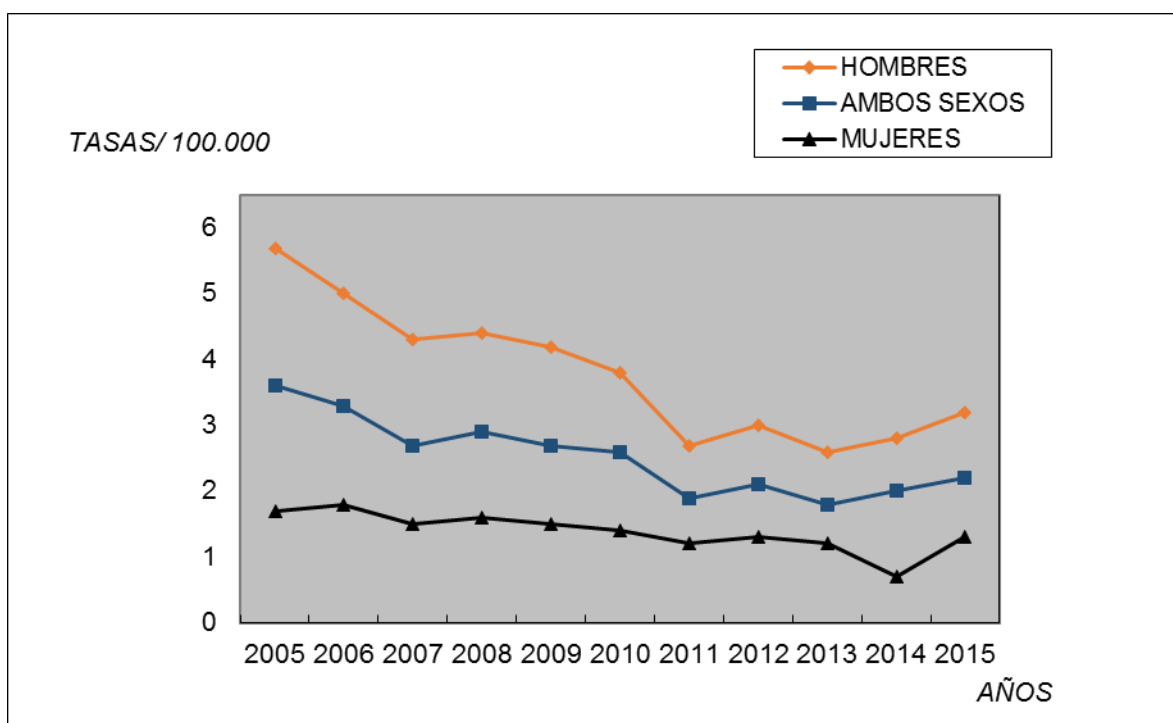
LEGIONELOSIS. TASAS DE INCIDENCIA POR 100.000 HABITANTES
(España, 2005-2010)



Si consideramos una serie más extensa (2005-2015) (figura 14) es fácil apreciar como ha habido una disminución en las tendencias de las tasas ajustadas por sexo por población europea (x 100.000 habitantes) fundamentalmente hasta el año 2012, en el que hay un leve incremento (tasa=3 para hombres y 2,1 para “ambos sexos”), para luego disminuir de nuevo y volver a aumentar en ambos a partir del 2014. En el caso de las mujeres, el comportamiento es similar pero con valores más bajos. El mayor registro alcanzado fue en el 2005 (5,7, hombres) y el menor en el 2014 (0,7, mujeres). Se considera que ha habido una mejora sustancial en la vigilancia de la legionelosis referida a este aspecto, especialmente en hombres, ya que en mujeres no se presenta. Esto es particularmente importante ya que es en el primer caso donde se producen las tasas más altas. Por lo tanto, en la década 2005-2014 se puede reconocer de forma “optimista” las tendencias presentadas, aún con la salvedad descrita del último año para hombres (y por ende en “ambos sexos”), y con la cautela de que a partir de este año se produce un incremento general que debería ser contrastado con datos de años posteriores.

Figura 14

TASA AJUSTADA (POBLACIÓN EUROPEA) DE LEGIONELOSIS POR 100.000 HABITANTES, SEGÚN SEXO (España, 2005-2015)

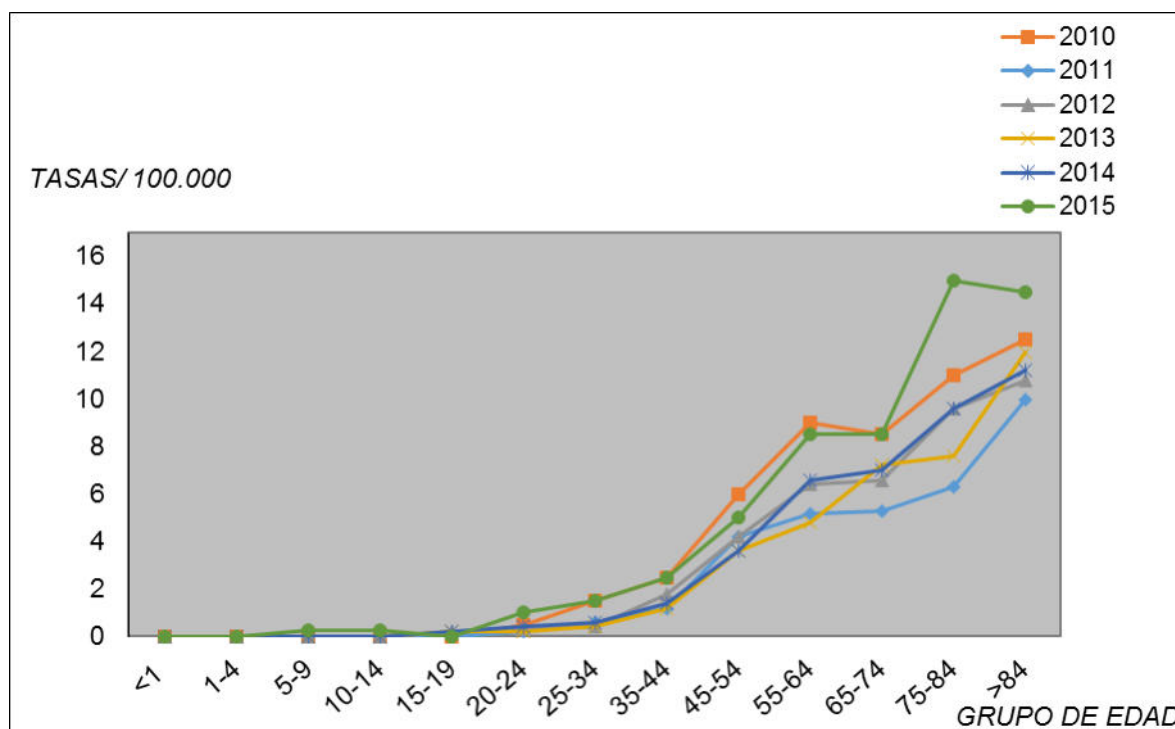


En la vigilancia de la legionelosis en España, para la serie temporal 2010-2015, la tendencia de las tasas ajustadas por grupos de edad en hombres por población europea x 100.000 habitantes (figura 15), indican que es a partir del grupo etario 35-44 cuando se muestra un incremento aproximado hasta el intervalo > 84. El único decremento se produce en el año 2010 y grupo etario 65-74 (valor tasa=8,5). De nuevo, se aprecia la serie 2015 con el valor más alto, seguida de 2010, 2014, 2012, 2013 y 2011. Como es lógico, existen tasas mayores de legionelosis en edades avanzadas. Cabe señalar que no existe representación, en todos los años (menos 2015), en grupos etarios $\leq 10-14$.

Es reseñable notar como las tasas en hombres son muy superiores a las de las mujeres.

Figura 15

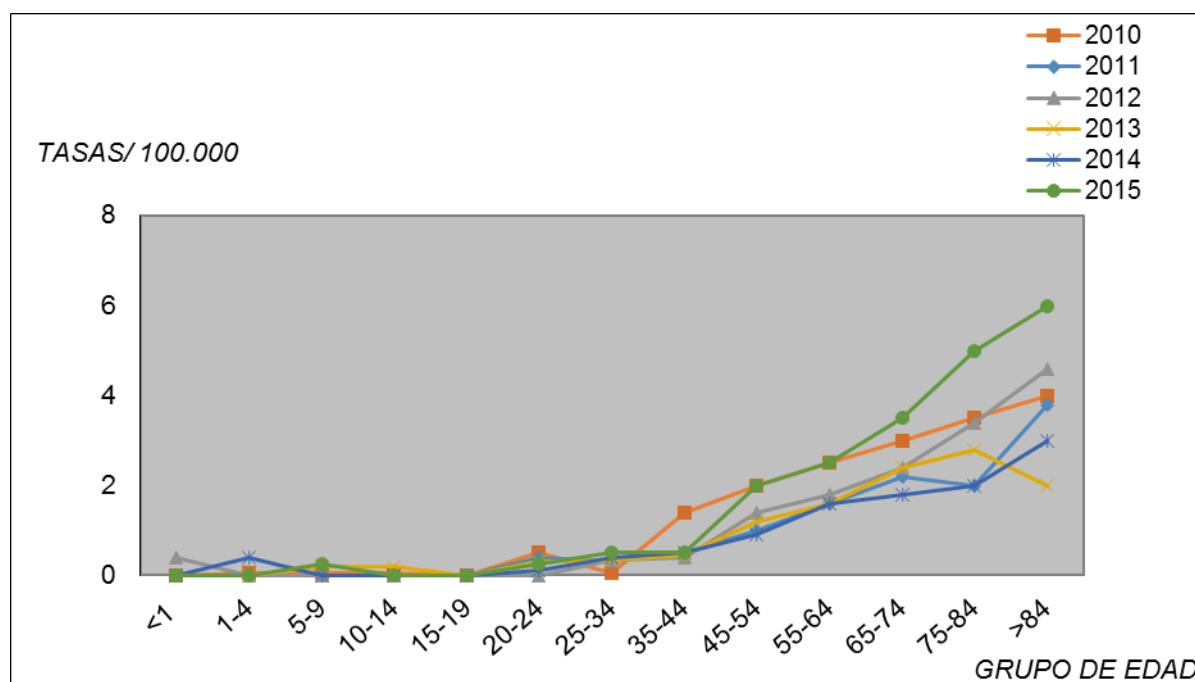
TASA AJUSTADA (POBLACIÓN EUROPEA) DE LEGIONELOSIS POR 100.000 HABITANTES, SEGÚN GRUPO DE EDAD Y SEXO (HOMBRES) (España, 2010-2015)



Para las mujeres (figura 16) las tasas muestran una tendencia creciente en todos los años a partir del grupo de edad 35-44, excepto para el año 2010 que se produce en el 25-34. Dicha tendencia solo se altera en los años 2011 (75-84) y 2013 (> 84) en la que disminuye. Es realmente en el grupo de edad 45-54 donde las tasas muestran su relevancia. El valor más alto (6) se alcanza en el 2015 (> 84). El valor promedio más alto se muestra en la serie 2015 seguida de 2010, 2012, 2011, 2013 y 2014. Como ocurre con los hombres las mayores tasas se identifican a edades elevadas.

Figura 16

TASA AJUSTADA (POBLACIÓN EUROPEA) DE LEGIONELOSIS POR 100.000 HABITANTES, SEGÚN GRUPO DE EDAD Y SEXO (MUJERES) (España, 2010-2015)



5.2. ESTADÍSTICA COMPARATIVA

Los resultados relativos a la dependencia entre la mortalidad por neumonía y legionelosis (España, ambos sexos) y las series 1997-2001 y 2011-2015 se expresan mediante medidas de asociación.

Las medidas de asociación calculadas para la mortalidad por neumonía y legionelosis en España, muestran una $\gamma=1$ ($p=0,000$) y un test exacto de Fisher= $0,079$ en la primera; mientras que en la segunda es una $\gamma=0,888$ ($p=0,161$) y Fisher= $0,206$; mientras que los valores de τ_c (neumonía)= $0,88$ ($p=0,000$) y τ_c (legionelosis)= $0,64$ ($p=0,007$).

Atendiendo a γ , respecto a la mortalidad por neumonía y series, la relación entre las dos variables es perfecta y positiva, es decir, todos los pares (comparaciones dos a dos entre

casos) son no inversiones ($n_P - n_Q = n_P + n_Q$) o, lo que es lo mismo, los dos valores de un caso en ambas variables son mayores (o menores) que los dos valores de otro caso. Adicionalmente, atendiendo a que el valor de la medida es positivo (relación positiva), en esta enfermedad puede concluirse que a mayor mortalidad corresponde un aumento de los años (series). En el caso de la legionelosis, la relación también es positiva pero no perfecta. No obstante, hay que indicar que γ presenta la desventaja de que tiende a sobrestimar el grado de relación entre variables, por lo que en ocasiones es aconsejable el uso de otros estadísticos para las determinaciones (máxime sin ser concluyente su significación). Normalmente, suele presentar un valor mayor a τ_c y considera la relación entre casos concordantes y discordantes, pero no realiza correcciones atendiendo al tamaño de la tabla ni tiene en cuenta el número de casos empatados. Su interpretación indica la reducción del error cometido al predecir el ordenamiento de los casos de la variable “mortalidad” mediante el conocimiento de la ordenación de la variable independiente (serie). En las enfermedades descritas, conocer el orden de la variable independiente puede ayudarnos a predecir el orden de la variable “mortalidad”. Sin embargo, y especialmente en el caso de la neumonía, un valor igual a 1 no implica asociación perfecta.

El estadístico exacto de Fisher, considerando la hipótesis nula de independencia, muestra la probabilidad exacta de obtener las frecuencias resultantes u otra combinación de frecuencias no próxima a la hipótesis de independencia. En nuestro caso, los resultados sugieren que existe una relación significativa ($p < 0,05$ estadísticamente significativo) entre la mortalidad por neumonía ($p = 0,079$), no significativa para la legionelosis ($p = 0,206$), y series contempladas.

Para ambas enfermedades respiratorias, el indicador τ_c es estadísticamente significativo (τ_c neumonía: 0,88, $p = 0,000$; $p < 0,05$; y τ_c legionelosis: 0,64, $p = 0,007$; $p < 0,05$) por lo que el resultado no se debe al azar. Tal y como se ha comentado en los párrafos anteriores, γ puede aumentar la relación entre dos variables por no considerar el número de casos

empatados; por ello, es oportuno determinar la τ_c , ya que esta incluye los casos empatados. El coeficiente de correlación de rangos, denominado tau de Kendall y su variante tau-c (τ_c), considera que las variables estudiadas no disponen distribución poblacional conjunta normal. Además, está basado en rangos, por lo que su estimación precisa que los valores sean convertidos a ellos; teniendo la virtud de que se ve levemente afectado por la presencia de un número pequeño de *outliers*. En el estudio se aprecia claramente que en las dos enfermedades años más recientes implican mayor mortalidad y que esta es más acusada en el caso de la neumonía. Adicionalmente, para conocer si la serie está relacionada con la mortalidad, partiendo del valor de la τ_c neumonía, $r(10)=0,88$ se obtiene el tamaño del efecto ($p=0,93$) considerado grande y una potencia estadística de $(1-\beta=0,99)$; mientras que para la legionelosis el tamaño del efecto ($p=0,80$) es de la misma consideración y se obtiene una potencia estadística de $(1-\beta=0,86)$ que permite generalizar los datos. El tamaño del efecto se cuantifica con objeto de contribuir a la magnitud del efecto, mientras que la potencia estadística, complemento de la probabilidad de error de tipo II ($1-\beta$), se determina con objeto de otorgar validez al estudio efectuado. En el caso de neumonía la potencia es alta, lo que implicaría un aumento de la muestra; para la legionelosis el resultado está próximo a lo aceptado habitualmente, es decir cercano al 80 % ($1-\beta=0,80$). Para la neumonía, la probabilidad de cometer un error de Tipo II es prácticamente inexistente ($1-\beta=0,99$, la figura 17 muestra las distribuciones separadas y que la posibilidad de un error β se encuentra muy distanciada de la curva de distribución muestral) y la magnitud de la diferencia encontrada en el estudio es alta. Respecto a la legionelosis (figura 18) existiría un 14 % de probabilidad de aceptar la H_0 cuando en realidad sea falsa, mientras que el tamaño del efecto muestra el grado en que la H_0 es falsa. Es por ello por lo que se considera de sumo interés la estimación del tamaño del efecto y la potencia, ya que responden a criterios de relevancia clínica, y constituyen un complemento a las pruebas de significación; con lo que a este respecto la validez del diseño resulta apropiada. Debido al tamaño del efecto, podemos indicar cuánto de la variable “mortalidad” es explicada, predicha o controlada por la variable “serie”, ya que los valores para el tamaño

del efecto de la prueba de significación estadística es grande ($p=0,93$ y $p=0,80$, neumonía y legionelosis respectivamente).

Figura 17

GRÁFICA DE DISTRIBUCIÓN (NEUMONÍA)

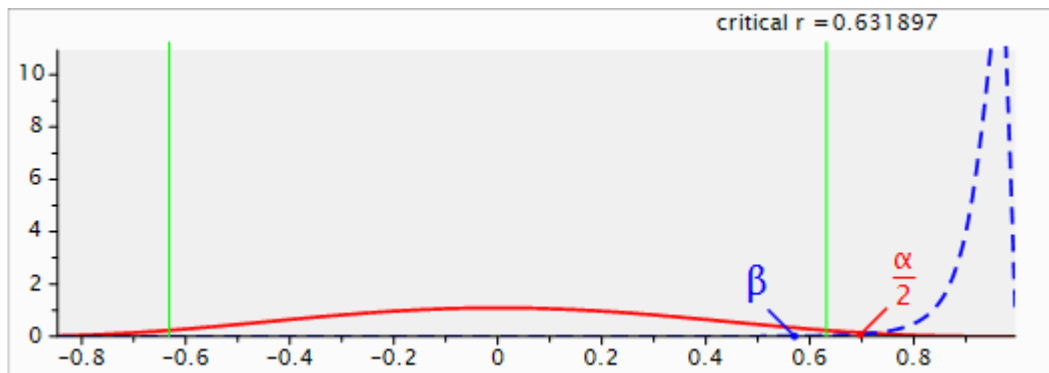
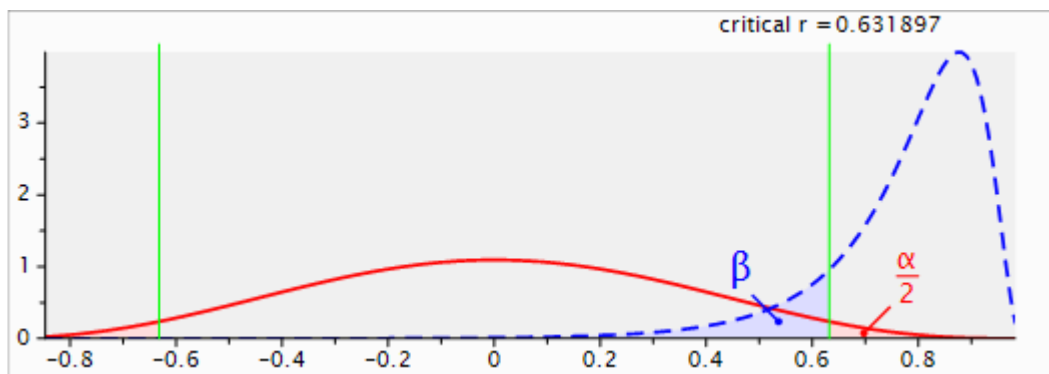


Figura 18

GRÁFICA DE DISTRIBUCIÓN (LEGIONELOSIS)



Además, gracias al cálculo del efecto es factible la interpretación de las diferencias con respecto a otros estudios de forma independiente a n o al diseño implementado. En particular, es especialmente interesante la determinación del tamaño del efecto cuando las pruebas de significación no arrojan resultados significativos (p.ej. en γ , legionelosis), ya que podría deberse a una n baja. De hecho, la ausencia de significación no implica que la hipótesis nula sea verdadera ni que haya una evidencia de la ausencia del efecto. Por

último, el cálculo del tamaño del efecto es necesario en la interpretación de las pruebas estadísticas y en la relevancia del estudio. Es decir, una diferencia significativa no lo es en importancia sino que requiere de la cuantificación de su magnitud. El producto fundamental de la investigación cuantitativa realizada no es un valor de probabilidad (p) sino la determinación de las medidas del tamaño del efecto.

6. DISCUSIÓN

En términos generales la Salud se plantea desde una mirada intersectorial que busca garantizar condiciones de promoción de la misma y prevención de enfermedades que refuercen las capacidades de las personas para el mejoramiento de la calidad de vida. A nivel global la neumonía constituye un objetivo prioritario de salud, respecto a la cual se presentan ciertas carencias en la identificación de determinados agentes vinculados a su origen. En ciertos países esto puede deberse a la falta de recursos económicos, el desconocimiento de la metodología de muestreo y determinación de microorganismos, infradiagnóstico, deficiente funcionamiento del sistema de vigilancia epidemiológica, etc. En lo relativo a la epidemiología de la enfermedad todavía queda mucho por describir. En particular, con el objetivo de aportar información específica para la vigilancia epidemiológica, la información microbiológica recoge datos sobre la patología infecciosa confirmada por el laboratorio, de forma tal que se detecta la circulación de los diferentes agentes etiológicos, sus características y patrones de presentación. Asimismo, se caracterizan los brotes epidémicos, identificando nuevos agentes y patologías emergentes e incorporando nuevos elementos de vigilancia, tales como resistencias bacterianas a antimicrobianos y marcadores epidemiológicos. Por ello, la vigilancia epidemiológica de la neumonía constituye una herramienta imprescindible en la prevención y control de la enfermedad; y, en particular, en el análisis de las series temporales, ya que permite estudiar y comparar diferentes situaciones. Especialmente interesante son los ámbitos comunitario y nosocomial (neumonía)¹⁶² y EWGLINET (legionelosis). Respecto al último se considera oportuno prestar una mayor atención a la detección de los casos de legionelosis en turistas, tanto a los que

contraen la enfermedad en España como los casos de españoles que enferman en el extranjero. En este sentido, hay que indicar que la información epidemiológica que permite identificar la posible fuente de infección es de gran importancia.

En la Unión Europea, el número de defunciones por neumonía ha sido aproximadamente 120.000 (2014), con un número mayor de fallecimientos de mujeres con respecto a los hombres y gran impacto en la franja de edad por encima de los 65 años. Por ello, podría afirmarse que la neumonía es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes y con mayor relevancia respecto a su morbimortalidad. Si se considera la posición de España, esta ocupa el sexto lugar, por detrás de Reino Unido, Alemania, Polonia, Francia e Italia; causando cerca de 10.000 muertes al año. No obstante, el hecho de que aumente la esperanza de vida así como una mayor supervivencia respecto a las enfermedades crónicas o personas inmunodeficientes, hace pensar que la enfermedad podría modificar su comportamiento en los últimos años. De hecho, es posible afirmar que en el 2016 España fue el tercer país de la Unión Europea con más casos de neumonía¹⁶³ por detrás de Reino Unido y Francia. A pesar de que España presenta niveles inferiores a la media europea, esto no ocurre en <1 año. Por ello, en años recientes se está realizando un gran esfuerzo en la comprensión de la etiología de la enfermedad y un mejor diagnóstico. Adicionalmente, el impulso de estrategias terapéuticas novedosas y un mayor conocimiento de las resistencias bacterianas se presenta como factor esperanzador en el combate de la enfermedad.

En lo relativo a la legionelosis y Europa los casos notificados se han mantenido en forma estable a finales de la última década, para sufrir un pico en el año 2010, y posteriormente volver a lo observado desde 2005 hasta 2009. En los últimos años (2014-2015) se han detectado las tasas de notificación de casos más altas¹⁶⁴. Esto podría deberse a múltiples factores entre los que se encuentran: una mayor vigilancia epidemiológica, mejores notificaciones¹⁶⁵, el clima (lluvia, temperatura) o incremento en la precisión del diagnóstico. Además, cabría pensar que el aumento que se está produciendo en Europa en > 65 años

podría afectar al aumento del número de casos, ya que estos presentan mayor riesgo de contraer la neumonía. En el periodo 2011-2015, España junto con Francia, Alemania e Italia notificó el 70,3 % del total de los casos europeos, cuando la población representó solo el 49,9 % del total considerado¹⁶⁶. El ámbito preferente fue el comunitario y, al igual que la neumonía, afectó en mayor medida a los hombres frente a las mujeres y edades avanzadas (en torno al 80 % de los casos en > 50 años).

En España el impacto de la neumonía también ha sido patente en mayores de 85 años y en hombres más que en mujeres. Asimismo, en el análisis de la serie 1992-2001 es posible establecer mayores años potenciales de vida perdidos por neumonía y sexo masculino. Respecto a la mortalidad, el número de defunciones se mantiene superior en el sexo masculino y, por el contrario, es mayor la edad media a la defunción en mujeres. En la comparación con la serie 2010-2015 no se identifican cambios en lo relativo al comportamiento de la mortalidad por neumonía y sexo; pero las tasas por 100.000 habitantes muestran un ligero incremento en la última serie con respecto a la primera. En particular, en España se identificó una tendencia creciente en el número de casos desde el 2013, en contraste con la disminución que se estaba produciendo desde el año 2002. Del estudio se desprende que la mortalidad por neumonía (1992-2001) afectó fundamentalmente a hombres > 55 años y especialmente a edades superiores a 75 años. En las mujeres cabría pensar que se presenta en > 65 años y con gran impacto en > 75 años. No obstante, no hay que olvidar que en ambos sexos la mortalidad en el grupo de edad <1 año cobra gran relevancia y, en particular, cuando se compara con las edades intermedias. Para la serie 2010-2015 (hombres) se denota un incremento en los casos a partir de > 45 años y disminución en > 65; y en mujeres el aumento es en > 45 años y menor en ≥ 85 .

Los casos de legionelosis en España (1997-2002), sufrieron un paulatino aumento que no se correspondió con una mayor estabilidad en la serie 2010-2015. Adicionalmente, el número

de casos notificados fue muy superior en la segunda serie, lo que corrobora el aumento de la legionelosis en años recientes; siendo especialmente relevantes los brotes acontecidos entre 2011 y 2015, y el asociado al viajero en Calpe en 2012 (aun con pocos casos asociados al *cluster*). Las tasas de incidencia y mortalidad aumentaron ostensiblemente en el último periodo, lo que podría tener su explicación atendiendo a algunos de los factores comentados en este apartado.

Por lo tanto, y relacionando la evolución legislativa de prevención de la legionelosis, los casos registrados y la mortandad; se puede afirmar que la implementación nacional de la normativa no está siendo suficientemente eficaz en el control de la enfermedad. En realidad, sería más preciso afirmar que las conclusiones sobre el efecto de la aplicación de la normativa van más dirigidos al número de casos que a las defunciones. Esto puede deberse a una expresión directa en el primero mientras que la segunda podría aumentar sin grandes diferencias ante un número constante de casos. Además, la mortandad puede estar supeditada a la identificación correcta del microorganismo, factores relacionados con el tratamiento, etc. no implicados en la prevención meramente normativa. Adicionalmente, en referencia a la legionelosis, es preciso comentar que la comparación entre las tasas de incidencia por 100.000 habitantes en España denota un aumento progresivo en la serie 1997-2002, que no es apreciable en la 2005-2010. Esta última es mucho más estable y con valores ligeramente elevados. Debido a que no se detectan grandes cambios y, según lo mencionado anteriormente, se puede entender que el aumento de las tasas de incidencia puede deberse al desajuste del seguimiento normativo, una mejor notificación de los casos (entre otros por la contribución del sistema de vigilancia epidemiológica) o factores externos que hayan podido contribuir a dicho aumento. Estos factores, no descritos o estudiados en profundidad en la literatura científica, podrían resultar básicos para explicar ciertos comportamientos epidemiológicos que no son del todo comprendidos e inclusive como herramientas para un mejor control de la enfermedad. La identificación y consideración de

los factores¹⁶⁷ servirían para predecir temporalmente fenómenos epidemiológicos y un uso adecuado de los recursos.

Por lo tanto, la vigilancia epidemiológica junto con la contribución de factores asociados podría explicar el porqué de la concentración de los brotes en determinadas áreas (comunidades autónomas, países) o ciertos meses en el año. En otras ocasiones, la confluencia de eventos en ciertas regiones podría deberse a otros factores específicos para ellas, como pueden ser cambios medioambientales estacionarios¹⁶⁸ (p.ej. ola de calor combinado con grandes lluvias). De hecho, el impacto del clima sobre la presencia, desarrollo y dispersión de la *Legionella* sp. es objeto de debate¹⁶⁹ y por ende de su posible influencia en los casos notificados (p.ej. la estacionalidad identificada en la serie española 2013-2015; julio-septiembre). En particular, sería razonable vincular aspectos geográficos nacionales, con fundamentos en el posible impacto climatológico, que pudieran servir para explicar la incidencia de la enfermedad en el territorio español.

Junto con lo descrito en el párrafo anterior cabe pensar que la variación estacional¹⁷⁰ inherente a los registros puede tener un carácter propio o global. Este último se hace patente en el año 2010 en el que se presentó un verano especialmente cálido con el subsecuente aumento en los casos registrados (p.ej. afectó fundamentalmente a Francia, Alemania y Holanda; agosto-septiembre)^{171,172}. No obstante, tanto en Europa como en España, sería necesario recopilar más información sobre variables medioambientales que pudiesen contribuir a explicar si determinadas zonas están más afectadas por la enfermedad por la influencia climática. De esta forma, la precipitación¹⁷³, temperatura, insolación, presencia o ausencia de viento, dirección del viento, etc. podrían ser variables contributivas al sistema de vigilancia epidemiológica y servir para comparar áreas, regiones, provincias o comunidades autónomas en la explicación de brotes o eventos de interés; incluso susceptibles a nivel de país. Quizás la legionelosis, que mata aproximadamente 500 personas/año en la Unión Europea, y que tiene una tendencia creciente desde 2005, pudiera

acotarse por los factores contemplados a determinadas áreas geográficas y a ciertos periodos del año.

El calentamiento global y un futuro con consideraciones de temperaturas extremas, induce a predecir un aumento del riesgo de desarrollo del agente biológico¹⁷⁴. De hecho, los últimos cinco años (2015-2019) han sido los de mayor temperatura media de los registrados y la temperatura global desde 2015 es de 0,2 °C superior a las cuantificadas entre 2011 y 2015. En Europa fue particularmente caluroso el mes de julio de 2019, alcanzando máximos históricos¹⁷⁵. Por lo tanto, parece razonable aumentar el conocimiento mediante la investigación epidemiológica, con nuevas y complementarias variables, que puedan servir para contener favorablemente el microorganismo. Especialmente sensible son los casos comunitarios¹⁷⁶, ya que son los mayoritarios, y la identificación de variables contributivas a casos esporádicos.

Igualmente, cabe mencionar que ciertas variaciones epidemiológicas pueden deberse a cambios demográficos¹⁷⁷ o que en otras ocasiones los periodos estudiados no sean lo suficientemente largos como para identificar el posible efecto que pudiese tener el envejecimiento de la población. Así, la notificación de casos de legionelosis¹⁷⁸ puede estar relacionada con un incremento de las personas de edad avanzada que se encuentren en riesgo, por lo que los cambios demográficos podrían deberse parcialmente a este aspecto. Por el contrario, en España no es asumible que disminuciones en los registros puedan derivarse de mejoras en las técnicas de identificación de los laboratorios homologados para tal fin, inconformidades con test de diagnóstico e incluso errores en los requerimientos microbiológicos.

Por último, las diferencias establecidas según los grupos de edad pueden vincularse a distintos factores de comportamiento, como puede ser el hábito tabáquico. Si bien es cierto que históricamente este factor ha influido más a los hombres que a las mujeres, en los

últimos años está habiendo una disminución en la prevalencia para ambos sexos aunque de forma más acusada en los hombres. Para un mejor control del seguimiento de la enfermedad vinculado a este factor sería preciso el seguimiento de cohortes de afectados. Es aquí donde surge el desconocimiento respecto al tema, ya que no es rutinaria la recolección de ciertos factores de riesgo¹⁷⁹ o comorbilidades asociadas a la legionelosis. Quizás algunos de estos factores^{180,181} podrían contribuir a la explicación de las variaciones que en ocasiones se presentan entre sexos o en diferentes grupos de edad. Adicionalmente, sería oportuno estimar los determinantes sociales de la enfermedad así como la actividad profesional desarrollada por los casos. Inclusive, sería más preciso la vigilancia epidemiológica¹⁸² siempre que hubiese una estabilidad respecto a las características demográficas, una localización exhaustiva de las fuentes de infección¹⁸³ y un conocimiento adecuado de los test de laboratorio^{184,185}.

7. CONCLUSIONES

- **Artículo 1:** Se precisa ampliar el estudio de la legionelosis como contribución posible a la neumonía y la identificación de agentes origen de la misma. Su desarrollo podría promover la disminución de la mortalidad por neumonía.

- **Artículo 2:** La mortalidad por neumonía en España en la serie 1992-2001 mostró una tendencia relativamente estable y similar según sexo.

- **Artículo 3:** En la serie 1997-2002 se reconoció la legionelosis en el número total en todos los ámbitos (comunitario, nosocomial y EWGLINET) y, en particular, en los brotes, casos y defunciones en los años 1997, 1998 y 2000.

- **Artículo 4:** La evolución de la legionelosis en la serie 1993-1999 aportó información para una mejor vigilancia epidemiológica de la enfermedad y la consideración de la implantación de medidas de carácter higiénico-preventivas para la disminución de la incidencia.

- **Artículo 5:** En la serie 1992-2001 según la edad media a la defunción la tendencia de la mortalidad en España fue creciente e, igualmente hasta el año 1999, en relación al número de defunciones por afección del sistema respiratorio y la tasa ajustada por edad por población europea (x 100.000 hab.). Respecto al número de defunciones y tasa ajustada, la mortalidad por neumonía en España permaneció aproximadamente estable. Los valores de la edad media a la defunción, en la mortalidad por afección del sistema respiratorio y la neumonía en España, se encontraron muy próximos.

- **Artículo 6:** Se identificó que en la serie 2010-2015 el recuento de casos de legionelosis en hombres fue superior al doble que en mujeres. La distribución en las comunidades autónomas presentó un aumento de casos notificados al final del

periodo en nueve de ellas, siendo notable en Castilla y León, Navarra y País Vasco; y muy relevante en Castilla-La Mancha. Se reconoció un patrón estacional con un pico epidémico en julio-septiembre y un mayor número de casos en torno a los 50 años de edad (ambos sexos). La enfermedad presentó una distribución global y heterogénea en el territorio español, con un aumento de casos en los dos últimos años.

- **Artículo 7:** Respecto a la legionelosis, en la serie 2005-2010, España mantuvo una tendencia estable respecto a la tasa de incidencia por 10^5 habitantes, produciéndose un incremento relevante en la tasa ajustada a partir de los 50 años, con mayor impacto en los hombres.

- **Artículo 8:** La mortalidad por neumonía en la serie 1997-2001 mostró una tendencia relativamente constante y similar según sexo, afectando preferentemente al masculino; mientras que en años recientes de la serie 2011-2015 aumentó ostensiblemente. Relativo a la legionelosis las defunciones tuvieron relevancia en los años 1997, 1998 y 2000; mientras que aumentaron en el último periodo. Se identificó una mayor mortalidad con el incremento de los años.

- **Otras conclusiones:**

- Se ha producido un aumento de los casos de neumonía (1992-2001, 2010-2015) y legionelosis (1997-2002, 2010-2015) en las últimas series (fundamentalmente del sexo masculino en la neumonía) así como de la mortalidad.
- El estudio de los datos epidemiológicos sirve para la mejora de la protección de la salud, así como el planteamiento de intervenciones sanitarias para la prevención y el control de las enfermedades descritas.

- En la vigilancia epidemiológica el análisis de las series temporales constituye una herramienta muy valiosa que puede arrojar información relevante respecto al comportamiento de las enfermedades y el ámbito o fuentes de desarrollo de los agentes inductores de las mismas. Por ello, se estima oportuno el estudio prolongado de series históricas en los diferentes ámbitos y su vinculación con los casos o brotes, así como con la gravedad de los mismos.

- La descripción de la mortalidad a través de series temporales sirve para un mejor seguimiento de las enfermedades, así como para la presunción de la implantación de nuevas tecnologías e intervenciones que redunden en la disminución del impacto de las mismas. El estudio de los datos presentes en las series arroja importante información según la categoría de casos, grupos de edad, sexo, etc.; así como la identificación de los ámbitos que resulten más críticos. Asimismo, puede ser útil para el cuidado de zonas o grupos de riesgo según su ubicación, mejorando la prevención en aquellas áreas con mayor presencia de los agentes causantes de la enfermedad; la explicación de nuevos fenómenos epidemiológicos o el establecimiento de predicciones sobre lo descrito.

- En salud pública debería ser de una prioridad alta el estudio de la epidemiología, las causas, prevención, diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la neumonía; así como el almacenamiento de antibióticos y vacunas, y el desarrollo de nuevas vacunas.

- Se precisa la instauración de estrategias para la disminución de la neumonía, con especial atención a los niños y personas de mayor edad; así como la

mejora en el diagnóstico y el fomento de prácticas relativas a la prevención y el tratamiento.

- La neumonía está asociada con una alta morbimortalidad y, al mismo tiempo que los hospedadores y patógenos varían, se precisa una revisión profunda de esta condición. Además, aunque no es un evento alarmante en los países en desarrollo, se debe continuar en la búsqueda de nuevas soluciones para combatir la enfermedad, la comprensión en profundidad de su comportamiento y nuevos factores de riesgo.
- La vigilancia epidemiológica constituye una herramienta imprescindible para reducir la carga de mortalidad por neumonía y un marco para la planificación de intervenciones en la promoción de la salud. Tanto para esta enfermedad como para la afección del sistema respiratorio, se estima mejorar los valores de los indicadores correspondientes a la mortalidad.
- La legionelosis, a pesar de mostrar una prevalencia baja con respecto a otras enfermedades respiratorias, tiene gran impacto en la salud pública. Por ello, se evidencia la necesidad de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, la mejora en las medidas de prevención y control, y la consideración de nuevos factores de riesgo.
- La adopción de medidas necesarias para afrontar ambas enfermedades debe venir condicionada por el análisis epidemiológico de los casos, el número de defunciones y su evolución a través de series temporales. De esta forma, dicho análisis contribuirá a la mejora de la calidad de vida de la población y, en el ámbito que corresponda, a la reducción de la tasa de mortalidad en el país.

CONCLUSIONS

- **Artículo 1:** It is necessary to expand the study of legionellosis as a possible contribution to pneumonia and the identification of its agents. Its development could promote a decrease in pneumonia mortality.

- **Artículo 2:** Pneumonia mortality in Spain between 1992-2001 showed a relatively stable and similar trend according to sex.

- **Artículo 3:** In 1997-2002 period, total number of legionellosis was recognized in all areas (community, hospital acquired and EWGLINET) and, in particular, outbreaks, cases and deaths in years 1997, 1998 and 2000.

- **Artículo 4:** The evolution of legionellosis in 1993-1999 period provided information for better epidemiological surveillance of the disease and consideration of the implementation of preventive and hygienic measures to reduce the incidence.

- **Artículo 5:** In the 1992-2001 period, according to the average age at death, the mortality trend in Spain grew and, also until 1999, in relation to the number of deaths due to respiratory system condition and the age-adjusted rate by European population (x 100,000 inhab.). Regarding the number of deaths and adjusted rate, pneumonia mortality in Spain remained approximately stable. The values of the mean age at death, in mortality due to respiratory system condition and pneumonia in Spain, were very close.

- **Artículo 6:** It was identified that in 2010-2015 period case count of legionellosis in men was more than double as women. The distribution in the autonomous communities presented an increase in notified cases at the end of the period (nine of them), being notable in Castilla y León, Navarra and the Basque Country; and very relevant in

Castilla-La Mancha. A seasonal pattern was identified with an epidemic peak in July-September and a greater number of cases around 50 years of age (both sexes). The disease showed a global and heterogeneous distribution in Spain, with a cases increase in the last two years.

- **Artículo 7:** Regarding legionellosis and 2005-2010 period, Spain showed a stable trend in relation to the incidence rate per 10⁵ population. There was a relevant increase in age-adjusted rate over 50 years, with greater impact on men.

- **Artículo 8:** Pneumonia mortality in 1997-2001 period showed a relatively stable and similar tendency according to sex, preferably affecting male. In recent years of 2011-2015 period, pneumonia mortality increased significantly. Legionellosis deaths had relevance in 1997, 1998 and 2000; while increased in the last period. A higher mortality along the years was identified.

- **Other conclusions:**

○ There has been an increase in pneumonia cases (1992-2001, 2010-2015) and legionellosis (1997-2002, 2010-2015) in the latest periods (mainly of the male sex in pneumonia) as well as mortality.

○ The study of epidemiological data improves health protection, as well as the approach of health interventions for the prevention and control of the described diseases.

○ In epidemiological surveillance, the analysis of time series is a very valuable tool that can yield relevant information regarding the behavior of diseases and the scope or sources of development of the agents that induce them. For

this reason, it is considered opportune the prolonged study of historical series in different fields and their relation with cases or outbreaks, as well as with their severity.

- The description of mortality through time series contributes to diseases surveillance, as well as to expect the implementation of new technologies and interventions that reduce the impact of the diseases. The understanding of the data in the series yields important information according to the categories of cases, age groups, sex, etc; as well as the identification of the fields that are more critical. It can also be useful for the care of areas or risk groups depending on location, improving prevention in those zones with greater presence of the causative agents of the disease, the explanation of new epidemiological phenomena or the establishment of predictions about what has been described.
- In public health, the study of epidemiology, the causes, prevention, diagnosis, prophylaxis and treatment of pneumonia should be a high priority; as well as the storage of antibiotics and vaccines, and the development of new vaccines.
- It is necessary to establish strategies to reduce pneumonia, with special attention to children and the elderly; as well improving diagnosis and the promotion of practices related to prevention and treatment.
- The disease is associated with high morbidity and mortality and at the same time that hosts and pathogens vary, a deep review of this condition is required. In addition, although it is not an alarming event in developing

countries, search for new solutions to combat the disease, in-depth understanding of its behavior and new risk factors must continue.

- Epidemiological surveillance is an essential tool to reduce the mortality burden of pneumonia and a framework for planning interventions in health promotion. For this disease and the condition of the respiratory system, it is estimated to improve the values of the indicators corresponding to mortality.
- Legionellosis, despite showing a low prevalence with respect to other respiratory diseases, has a great impact on public health. Therefore, the need for epidemiological surveillance of the disease, improvement in prevention and control measures, and consideration of new risk factors is evident.
- The adoption of necessary measures to deal with the diseases must be conditioned by the epidemiological analysis of cases, number of deaths and their evolution through time series. This analysis will lead to the improvement of the population's quality of life and, in the corresponding scope, to the reduction of mortality rate in the country.

8. RECOMENDACIONES

- Con objeto de identificar el impacto nacional de las medidas adoptadas en el control epidemiológico de la neumonía, se estima oportuno: la ampliación de las series, la comparación entre décadas y el estudio de la evolución para los registros considerados.
- La mejor comprensión de las características clínicas junto con la ampliación de la información relativa subyacente a los mecanismos moleculares¹⁸⁶ de los agentes contribuiría a un mayor control de la neumonía y legionelosis; que resultaría en la reducción de la morbimortalidad.
- Cabe la posibilidad de mejorar el rigor en la comunicación en determinadas notificaciones; entre otras las instalaciones afectadas (p.ej. del ámbito comunitario) y, como consecuencia, una disminución del riesgo en la identificación de nuevas fuentes de origen.
- El estudio en profundidad de la frecuencia y distribución de la legionelosis podría ser una herramienta en la reducción de la incidencia de la enfermedad. Debido a la ubicuidad de la bacteria y su presencia global, la vigilancia epidemiológica debería ser atendida siguiendo estrictamente los criterios específicos de definición de caso. Adicionalmente, sería oportuno considerar los determinantes sociales de la enfermedad y otros que pudieran estar implicados.
- La auditoría exhaustiva en la aplicación de un mantenimiento preventivo¹⁸⁷ sobre las fuentes de origen y el control físico-químico y microbiológico de las mismas, redundaría en el cumplimiento de las estrategias de contención del agente y, bajo determinadas condiciones, a la eliminación de la *Legionella* spp.

- Ampliar la investigación epidemiológica de la neumonía basada en agentes causales atípicos (p.ej. químicos) así como por coronavirus con implicación en COVID-19.

9. LIMITACIONES

- La investigación puede estar sujeta a potenciales sesgos de información. El planteamiento de nuevos estudios permitiría contrastar la neumonía y legionelosis entre series con mayor fiabilidad.
- El análisis de los datos podría ampliarse en términos de incidencia de la enfermedad atendiendo al sexo, diferentes grupos de edad o factores ambientales.
- La determinación “*post-hoc*” de la potencia del contraste, ya que es más oportuno su tratamiento “*a priori*”. A través de este último podrían subsanarse errores en el diseño del estudio, con una mejor orientación del mismo mediante el control de la β y su consideración atendiendo a una superior definición de n .
- El valor de la estimación del tamaño del efecto debe considerarse únicamente en el ámbito del estudio y dentro del área específica de investigación epidemiológica. Cabe indicar que en otras áreas un leve tamaño del efecto puede ser de gran relevancia en la investigación de que se trate.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (PARTE I)

1. European Commission. Eurostat. Estadísticas sobre causas de muerte. [citado 21 dic 2017]. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics/es#Enfermedades_respiratorias.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2011. Notas de prensa (27 de febrero de 2013) [citado 21 dic 2017]. Disponible en: <https://www.ine.es/prensa/np767.pdf>
3. European Commission. Eurostat. Statistics. [citado 21 dic 2017]. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database.
4. Bós AJ, Mirandola AR. Vaccine coverage related to lower mortality for respiratory diseases. *Cien Saude Colet*. 2013;18(5):1459-62.
5. Francisco PM, Donalisio MR, Latorre Mdo R. Impact of influenza vaccination on mortality by respiratory diseases among Brazilian elderly persons. *Rev Saude Publica*. 2005;39(1):75-81.
6. WHO (World Health Organization). Geneva: World Health Organization. The top 10 causes of death [citado 21 may 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
8. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta AZ, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1459-544.
9. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2120.

10. WHO (World Health Organization). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014; Antimicrobial Resistance Global Surveillance Report; WHO: Geneva, Switzerland; 2014.
11. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
12. Fassmer AM, Spreckelsen O, Hoffmann F. Incidence of pneumonia in nursing home residents in Germany: results of a claims data analysis. *Epidemiol Infect*. 2018. 1-7.
13. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1530-4.
14. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R: The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20(4):820-37.
15. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41(5):272-89.
16. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):766-72.
17. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1617-24.
18. Mortensen EM, Metersky ML. Long-term mortality after pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(3):319-24.
19. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1145-6.

20. Myles PR, Hubbard RB, Gibson JE, Pogson Z, Smith CJ, McKeever TM. Pneumonia mortality in a UK general practice population cohort. *Eur J Public Health*. 2009;19(5):521-6.
21. Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(2):279-83.
22. Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, El Moussaoui R, Groenwold RH, Prins JM, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(5):763-8.
23. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1439-46.
24. Sligl WI, Eurich DT, Marrie TJ, Majumdar SR. Only severely limited, pre-morbid functional status is associated with short- and long-term mortality in patients with pneumonia who are critically ill: a prospective observational study. *Chest*. 2011;139(1):88-94.
25. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1141-54.
26. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1642-50.
27. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):727-33.
28. Sligl WI, Majumdar SR. How important is age in defining the prognosis of patients with community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(2):142-7.
29. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9.
30. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European lung white book. *Eur Respir J*. 2013; 42(3):559-63.

31. Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One*. 2013;8(8):e71375.
32. ul Haq R, Rivers P, Umar M. Determinants of differentials in pneumonia mortality in the UK and France. *J Health Care Finance*. 2014;40(3):101-10.
33. Marshall DC, Goodson RJ, Xu Y, Komorowski M, Shalhoub J, Maruthappu M, et al. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res*. 2018;19(1):81.
34. Gea-Izquierdo E. *Epidemiología y prevención de las enfermedades respiratorias*. Quito: Universidad Internacional SEK-Ecuador; 2012.
35. Adams DA, Jajosky RA, Ajani U, Kriseman J, Sharp P, Onwen DH, et al. Summary of notifiable diseases-United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;61(53):1-121.
36. Kuti JL, Capitano B, Nicolau DP. Cost-effective approaches to the treatment of community acquired pneumonia in the era of resistance. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(8):513-28.
37. Gleason PP. The emerging role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2002;22(1):2S-11S.
38. Calderón Sandubete E, De Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: Cien años de historia. *Rev Cubana Med Trop*. 2011;63(2):97-116.
39. Plouffe JF. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):35-9.
40. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Readmission following hospitalization for pneumonia: The impact of pneumonia type and its implication for hospitals. *Clin Infect Dis*. 2013.
41. Baughman RP, Tapson V, Mc. Ivor A. The diagnosis and treatment challenges in nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;33(2):131-9.

42. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008;358(7):716-27.
43. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. The Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimates of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ.* 2004;82(12):895-903.
44. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008;86(5):408-16.
45. Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, Kung HC. Deaths: Final data for 2003. *National vital statistics reports; vol. 54 no. 13.* Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2006.
46. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1730-54.
47. Wiblin RT, Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1996;16:194-214.
48. Bassin AS, Niederman MS. New approaches to prevention and treatment of nosocomial pneumonia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;7:70-7.
49. Cherian T. Describing the epidemiology and aetiology of bacterial pneumonia in children: an unresolved problem. *JHPN.* 2005;23(1):1-5.
50. Wunderink RG, Mutlu GM. Pneumonia: overview and epidemiology. In: Laurent GJ, Shapiro SD, eds. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* Oxford, UK: Elsevier Academic Press, 2006.
51. Gea-Izquierdo E. Impacto de la neumonía en España: 1992-2001. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2014;52(3):346-56.
52. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013; 381(9875):1405-16.
53. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health and Epidemiology Research Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005;365:1147-52.

54. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO; UNICEF. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: A systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730):1969-87.
55. Organización Mundial de la Salud/UNICEF. Declaración conjunta de la OMS y el UNICEF. Tratamiento de la neumonía en el medio comunitario. 2004.
56. The United Nations Children's Fund. World Health Organization. Pneumonia: The forgotten killer of children. New York: UNICEF; 2006 [citado 21 dic 2017]. Disponible en: http://www.childinfo.org/files/Pneumonia_The_Forgotten_Killer_of_Children.pdf
57. Garenne M, Ronsmans C, Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q*. 1992;45:180-91.
58. World Bank. World development report 1993: Investing in health. Washington, DC: Oxford University Press; 1993.
59. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:25-32.
60. Morris SS, Black RE, Tomaskovic L. Predicting the distribution of under-five deaths by cause in countries without adequate vital registration systems. *Int J Epidemiol*. 2003;32(6):1041-51.
61. United Nations. United Nations Millennium Development Goals. [citado 21 dic 2017]. Disponible en: <http://www.un.org/apps/news/story.asp?NewsID=44639>
62. WHO (World Health Organization). World Health statistics. Geneva: WHO; 2007 [citado 21 dic 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/whostat2007.pdf>
63. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993;137(9):977-88.
64. WHO/UNICEF. Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP). Geneva: WHO; 2009.

65. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: Global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893-902.
66. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: Global estimates. *Lancet*. 2009; 374(9693):903-11.
67. Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, Smith KR, Weber M, Bruce N. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: Systematic review and metaanalysis. *Bull World Health Organ*. 2008;86:390-8.
68. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr*. 2003;133(5):1485S-9S.
69. Brooks WA, Santosham M, Naheed A, Goswami D, Wahed MA, Diener-West M, et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9490):999-1004.
70. WHO (World Health Organization). Department of Child and Adolescent Health and Development Family and Community Health. Management of pneumonia in community settings. Geneva: UNICEF-WHO; 2004.
71. Dawson P, Pradhan YV, Houston R, Karki S, Poudel D, Hodgins S. From research to national expansion: 20 years' experience of community-based management of childhood pneumonia in Nepal. *Bull World Health Organ*. 2008;86:339-43.
72. WHO (World Health Organization). The Global Burden of Disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008.
73. The United Nations Children's Fund. Tracking progress in maternal, neonatal and child survival: The 2008 report. Geneva: UNICEF-WHO; 2008.
74. Theodoratou E, Al-Jilaihawi S, Woodward F, Ferguson J, Jhass A, Balliet M et al. The effect of case management on childhood pneumonia mortality in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):155-71.
75. Klugman KP, Madhi SA, Feldman C. HIV and pneumococcal disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:11-5.

76. WHO (World Health Organization). Indoor air pollution: National burden of disease estimates. Geneva: WHO; 2007 (WHO/SDE/PHE/07.01.rev).
77. Smith KR, McCracken JP, Weber MW, Hubbard A, Jenny A, Thompson LM et al. Effect of reduction in household air pollution on childhood pneumonia in Guatemala (RESPIRE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1717-26.
78. Cunha AL. Relationship between acute respiratory infection and malnutrition in children under 5 years of age. *Acta Paediatr*. 2000;89:608-9.
79. Scott JA, Brooks WA, Peiris JS, Holtzman D, Mulholland EK. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest*. 2008;118(4):1291-300.
80. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1341-8.
81. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IG, Fletcher T, Gerudug IK et al. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type B pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet*. 2005;365:43-52.
82. Niessen LW, ten Hove A, Hilderink H, Weber M, Mulholland K, Ezzati M. Comparative impact assessment of child pneumonia interventions. *Bull World Health Organ*. 2009; 87:472-80.
83. Levy ML, Le Jeune I, Woodhead MA, Macfarlane JT, Lim WS, and the British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. *Prim Care Respir J*. 2010;19: 21-7.
84. WHO (World Health Organization)/The United Nations Children's Fund (UNICEF). Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPD). Geneva; 2013.
85. Hassan MK, Al-Sadoon I. Risk factors for severe pneumonia in children in Basrah. *Trop Doct*. 2001;31(3):139-41.

86. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Jr Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis.* 2012;16(5):321-31.
87. Gea-Izquierdo E. Influencia del mantenimiento higiénico-preventivo de las instalaciones con riesgo de desarrollo de *Legionella pneumophila* en la provincia de Málaga (Tesis Doctoral). España: Universidad de Málaga; 2008.
88. Nguyen TM, Ilf D, Jarraud S, Rouil L, Campese C, Che D, et al. A community-wide outbreak of Legionnaire's disease linked to industrial cooling towers-how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis.* 2006;193(1):102-11.
89. O'Connor BA, Carman J, Eckert K, Tucker G, Givney R, Cameron S. Does using potting mix make you sick?. Results from a *Legionella longbeachae* case-control study in South Australia. *Epidemiol Infect.* 2007;135(1):34-9.
90. Den Boer JW, Euser SM, Brandsema P, Reijnen L, Bruin JP. Results from the National *Legionella* Outbreak Detection Program, the Netherlands, 2002-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(7):1167-73.
91. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, et al. Probable person-to-person transmission of Legionnaire's disease. *N Engl J Med.* 2016;374(5):497-8.
92. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet.* 2016;387(10016):376-85.
93. Van Heijnsbergen E, Schalk JA, Euser SM, Brandsema PS, den Boer JW, de Roda Husman AM. Confirmed and potential sources of *Legionella* reviewed. *Environ Sci Technol.* 2015;49(8):4797-815.
94. Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:73-105.
95. Winn WC Jr. Legionnaires disease: historical perspective. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1(1):60-81.

96. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, et al. Community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia: a single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine*. 2013;92(1):51-60.
97. Martin D. Air and water: hospitals should prepare now for ASHRAE's upcoming *Legionella* standard. *Health Facil Manage*. 2012;25:41-3.
98. Stout J, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med*. 1997;337(10):682-7.
99. Wewalka G, Schmid D, Harrison TG, Uldum SA, Lück C; European Society of Clinical Microbiology Infectious Diseases Study Group for *Legionella* Infections (ESGLI). Dual infections with different *Legionella* strains. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(1):13-9.
100. Sabria M, Pedro-Botet ML, Yu V, Lin YE. *Legionella* species (Legionnaires' disease) In: Yu V, Burdette SD, eds. *Manual of Infectious Diseases*, 2013.
101. Gea-Izquierdo E. Enfoque al riesgo de *Legionella* sp. en centros sanitarios del sur de España. *Bol Mal Salud Amb*. 2012;52(2):269-74.
102. Gea-Izquierdo E, Mezones E, Haro L. Acciones de prevención y control de la legionelosis: un reto para la salud pública española. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(2):272-76.
103. Kozak NA, Lucas CE, Winchell JM. Identification of *Legionella* in the environment. *Methods Mol Biol*. 2013;954:3-25.
104. Kozak-Muiznieks NA, Lucas CE, Brown E, Pondo T, Taylor TH Jr, Frace M, et al. Prevalence of sequence types among clinical and environmental isolates of *Legionella pneumophila* serogroup 1 in the United States from 1982 to 2012. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):201-11.
105. Irons JF, Dunn MJG, Kefala K, Thorn S, Lakha F, Caesar D, et al. The effect of a large Legionnaires' disease outbreak in Southwest Edinburgh on acute and critical care services. *QJM*. 2013;106(12):1087-94.

106. WHO (World Health Organization). Legionnaires' disease, Europe, 1999. Wkly Epidemiol Rec. 2000;43:347-52.
107. Mercante JW, Winchell JM. Current and emerging *Legionella* diagnostics for laboratory and outbreak investigations. Clin Microbiol Rev. 2015;28(1):95-133.
108. Pasculle AW, McDevitt D. *Legionella cultures*. In: Garcia LS, ed. Clinical microbiology procedures handbook, 3rd edn. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2010.
109. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. B.O.E. núm. 21 de 24 de enero de 1996.
110. NNDSS Annual Report Working Group. Australia's notifiable disease status, 2014: annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. Commun Dis Intell Q Rep. 2016;40(1):48-145.
111. Maini R, Naik F, Harrison Tg, Mentasti M, Spala G, Velonakis E, et al. Travel-associated Legionnaires' disease in residents from England and Wales travelling to Corfu, Greece, August to October 2011. Euro Surveill. 2012;17(32):20240.
112. Lee S. An Overview of the European Technical Guidelines for the Prevention, Control and Investigation of Infections Caused by *Legionella* species. Perspect Public Health. 2018;138(5):241-47.
113. Real Decreto 909/2001, de 27 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. B.O.E. núm. 180 de 28 de julio de 2001.
114. Real Decreto 865/2003, de 4 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. B.O.E. núm. 171 de 18 de julio de 2003.
115. Campese C, Bitar D, Jarraud S, Maine C, Forey F, Etienne J, et al. Progress in the surveillance and control of *Legionella* infection in France, 1998- 2008. Int J Infect Dis. 2011;15(1):30-7.

116. Loeb M, Mc. Geer A, Mc. Arthur M, Peeling RW, Petric M, Simor AE. Surveillance for outbreaks of respiratory tract infections in nursing homes. *CMAJ*. 2000;162(8):1133-7.
117. Lee S, Lee J. Outbreak investigations and identification of *Legionella* in contaminated water. *Methods Mol Biol*. 2013;954:87-118.
118. Jaresova M, Petrickova K, Korcakova L, Bohmova R, Puchmajerova J, Zazula R, et al. *Legionella pneumophila* airway colonisation in patients admitted to hospital. *Indoor and Built Environment*. 2003;12(1-2): 25-9.
119. Constitución Española. 1978.
120. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. B.O.E. núm. 269 de 10 de noviembre de 1995.
121. INSHT. Guía Técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la Exposición a Agentes Biológicos. Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. (B.O.E. núm. 124 de 24 de mayo de 1997). Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2001.
122. Decisión núm. 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de septiembre de 1998, por la que se crea una red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles en la Comunidad. D.O.C.E. del 3 de octubre de 1998.
123. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Sanidad Ambiental. Recomendaciones para la prevención y control de la legionelosis. 1999.
124. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Recomendaciones técnico-sanitarias para el mantenimiento y desinfección preventiva de instalaciones de agua sanitaria y torres de refrigeración en edificios colectivos. 1999.
125. Decreto 287/2002, de 26 de noviembre, por el que se establecen medidas para el control y la vigilancia higiénico-sanitarias de instalaciones de riesgo en la transmisión de

la legionelosis y se crea el Registro Oficial de Establecimientos y Servicios Biocidas de Andalucía. B.O.J.A. núm. 144 de 7 de diciembre de 2002.

126. Ley 2/1998, de 15 de junio, de Salud de Andalucía. B.O.J.A. núm. 74 de 4 de julio de 1998.
127. Ley Orgánica 6/1981, de 30 de diciembre, de Estatuto de Autonomía para Andalucía. B.O.E. núm. 9 de 11 de enero de 1982.
128. Berkley JA, Munywoki P, Ngama M, Kazungu S, Abwao J, Bett A, et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children. *JAMA*. 2010;303(20):2051-7.
129. Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, Leinonen M, Campbell H, Whittle HC, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children: I. Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(1):33-41.
130. Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, Leinonen M, Campbell H, Whittle HC, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children: II. Acute lower respiratory tract infection in children ages one to nine years presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(1):42-7.
131. Falade AG, Mulholland EK, Adegbola RA, Greenwood BM. Bacterial isolates from blood and lung aspirate cultures in Gambian children with lobar pneumonia. *Ann Trop Paediatr*. 1997;17(4):315-9.
132. Shah N, Ramankutty V, Premila PG, Sathy N. Risk factors for severe pneumonia in children in south Kerala: A hospital-based case-control study. *J Trop Pediatr*. 1994;40(4):201-6.
133. Broor S, Pandey RM, Ghosh M, Maitreyi RS, Lodha R, Singhal T, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory tract infection in under-five children. *Indian pediatrics*. 2001;38(12):1361-9.
134. Onyango D, Kikui G, Amukoye E, Omolo J. Risk factors of severe pneumonia among children aged 2-59 months in western Kenya: A case control study. *Pan Afr Med J*. 2012;13:45.

135. WHO (World Health Organization). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, ICD-10. Geneva: Switzerland; 2011.
136. AA.VV. Diccionario de Medicina. Espasa Libros. Madrid. 2000.
137. International Epidemiological Association. A Dictionary of Epidemiology (6th ed.). Oxford University Press. New York. 2014.
138. Isaza Nieto P. Glosario de Epidemiología. Academia Nacional de Medicina de Colombia. Colombia. 2015.
139. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. [citado 3 oct 2019]. Disponible en: <https://www.rae.es/>
140. Lin YE, Stout JE, Yu VL. Prevention of hospital-acquired legionellosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(4):350-6.
141. Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía y se establece la relación de Enfermedades de Declaración Obligatoria. B.O.J.A. núm. 4 de 9 de enero de 1997.
142. Orden de 12 de noviembre de 2015, por la que se modifica la Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el sistema de vigilancia epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria. B.O.J.A. núm. 228 de 24 de noviembre de 2015.
143. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. SVEA-Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Protocolos de Alerta Epidemiológica. Protocolos de Vigilancia Epidemiológica. Sevilla. 2017.
144. Lück C, Fry NK, Helbig JH, Jarraud S, Harrison TG. Typing methods for *Legionella*. *Methods Mol Biol.* 2013;954:119-48.
145. Mehta CR, Patel NR. Algorithm 643 FEXACT: A FORTRAN subroutine for Fisher's exact test on unordered $r \times c$ contingency tables. *ACM Trans Math Softw.* 1986;12:154-61.

146. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175-91.
147. Garrison LE, Shaw KM, McCollum JT, Dexter C, Vagnone PM, Thompson JH, et al. On-site availability of *Legionella* testing in acute care hospitals, United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(7):898-900.
148. Directiva 90/314/CEE del Consejo, de 13 de junio de 1990, relativa a los viajes combinados, las vacaciones combinadas y los circuitos combinados. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* número L 158 de 23/06/1990 p. 0059-64.
149. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Legionelosis relacionada con el turismo en España. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 1998; 6(3): 25-8.
150. Fernandez N, Gudiol F, Dominguez J, Ausina V, Sopena N. Legionellosis. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(Suppl 2):2-32.
151. Fields BS, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(3):506-26.
152. Helbig JH, Jacobs E, Lück C. *Legionella pneumophila* urinary antigen subtyping using monoclonal antibodies as a tool for epidemiological investigations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1673-77.
153. Mentasti M, Fry NK, Afshar B, Palepou-Foxley C, Naik FC, Harrison TG. Application of *Legionella pneumophila*-specific quantitative real-time PCR combined with direct amplification and sequence-based typing in the diagnosis and epidemiological investigation of Legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):2017-28.
154. Widmer AF. Legionelloses. *Ther Umsch*. 2001;58(10):592-8.
155. Gea-Izquierdo E. Legionellosis prevention at sprinkler irrigation systems in non-urban environment. *Med segur trab (Instituto de Salud Carlos III)*. 2011;57(223):110-1.
156. Gea-Izquierdo E. *Legionella longbeachae* as approach towards a new medium of legionellae transmission. *Air Water Borne Dis*. 2012;1:e118.

157. Gea-Izquierdo E. Multiple regression as a preventive tool for determining risk of *Legionella* spp. Univ Sci. 2012;17(1):64-71.
158. Tello Anchuela O. Epidemiología de la enfermedad de la legionelosis. Vigilancia epidemiológica en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Ponencia 25 Aniversario AMICYF. Madrid. 2002.
159. Pelaz C. Legionelosis: Importancia sanitaria y prevención. III Jornada Técnica de Calidad de Ambiente Interior y Prevención de Legionelosis. Colegio Oficial de Veterinarios. Madrid. 26 de abril de 2001.
160. Gea-Izquierdo E. Prevención de la legionelosis en España, brotes epidemiológicos, casos registrados y mortalidad. Rev Cub Sal Públ. 2014;40(2).
161. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. 2005. [citado 21 dic 2017]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/>
162. Carratalà J, Garcia-Vidal C. An update on *Legionella*. Curr Opin Infect Dis. 2010;23:152-57.
163. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2016. Legionnaire's disease. [citado 21 may 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/legionnaires-disease-annual-epidemiological-report.pdf>
164. Shivaji T, Sousa Pinto C, San-Bento A, Oliveira Serra LA, Valente J, Machado J, et al. A large community outbreak of Legionnaires' disease in Vila Franca de Xira, Portugal, October to November 2014. Euro Surveill. 2014;19(50):20991.
165. Campese C, Jarraud S, Sommen C, Maine C, Che D. Legionnaires' disease in France: sensitivity of the mandatory notification has improved over the last decade. Epidemiol Infect. 2013;141(12):2644-9.
166. Beauté J; The European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. Euro Surveill. 2017;6;22(27).

167. Poupard M, Campese C, Bernillon P, Che D. Factors associated with mortality in Legionnaires' disease, France, 2002-2004. *Med Mal Infect.* 2007;37:325-30.
168. Ozeki Y, Yamada F, Saito A, Kishimoto T, Tanno S, Nakamura Y. Seasonal patterns of legionellosis in Saitama, 2005-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(4):330-3.
169. Sakamoto R. Legionnaire's disease, weather and climate. *Bull World Health Organ.* 2015;93(6):435-6.
170. Alarcon Falconi TM, Cruz MS, Naumova EN. The shift in seasonality of legionellosis in the USA. *Epidemiol Infect.* 2018;146(14):1824-33.
171. Brandsema PS, Euser SM, Karagiannis I, Den Boer JW, Van Der Hoek W. Summer increase of Legionnaires' disease 2010 in The Netherlands associated with weather conditions and implications for source finding. *Epidemiol Infect.* 2014;142(11):2360-71.
172. Campese C, Descours G, Lepoutre A, Beraud L, Maine C, Che D, et al. Legionnaire's disease in France. *Med Mal Infect.* 2015;45(3):65-71.
173. Cunha BA, Connolly J, Abruzzo E. Increase in pre-seasonal community-acquired Legionnaire's disease due to increased precipitation. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:45-6.
174. Walker JT. The influence of climate change on waterborne disease and *Legionella*: a review. *Perspect Public Health.* 2018;138(5):282-86.
175. United Nations. Climate Action Summit 2019. [citado 26 sep 2019]. Disponible en: <https://www.un.org/en/climatechange/>
176. Edelstein PH, Cianciotto NP. *Legionella*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
177. Graham FF, White PS, Harte DJ, Kingham SP. Changing epidemiological trends of legionellosis in New Zealand, 1979-2009. *Epidemiol Infect.* 2012;140(8):1481-96.
178. European Commission. Commission Implementing Decision 2012/506/EU of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting

communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. Luxembourg: Official Journal of the European Union. [citado 21 may 2018]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:EN:PDF>.

179. Straus WL, Plouffe JF, File TM, Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ, et al. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires' disease. Ohio Legionnaires' Disease Group. Arch Intern Med. 1996;156(15):1685-92.
180. Beauté J, Sandin S, Uldum SA, Rota MC, Brandsema P, Giesecke J, et al. Short-term effects of atmospheric pressure, temperature, and rainfall on notification rate of community acquired Legionnaires' disease in four European countries. Epidemiol Infect. 2016;1-11.
181. Farnham A, Alleyne L, Cimini D, Balter S. Legionnaires' disease incidence and risk factors, New York, New York, USA, 2002-2011. Emerg Infect Dis. 2014;20(11):1795-802.
182. Dooling KL, Toews K-A, Hicks LA, Garrison LE, Bachaus B, Zansky S, et al. Active bacterial core surveillance for Legionellosis-United States, 2011-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(42):1190-3.
183. Joseph C. Investigation of outbreaks: epidemiology. Methods Mol Biol. 2013;954:73-86.
184. Chatfield CH, Cianciotto NP. Culturing, media, and handling of *Legionella*. Methods Mol Biol. 2013;954:151-62.
185. Cho MC, Kim H, An D, Lee M, Noh SA, Kim MN, et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal swab specimens for molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. Ann Lab Med. 2012;32(2):133-8.
186. Graham RM, Doyle CJ, Jennison AV. Real-time investigation of a *Legionella pneumophila* outbreak using whole genome sequencing. Epidemiol Infect. 2014;142(11):2347-51.

187. Garrison LE, Kunz JM, Cooley LA, Moore MR, Lucas C, Schrag S, et al. Vital signs: deficiencies in environmental control identified in outbreaks of Legionnaire's disease-North America, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(22):576-84.

11. LISTA DE TÉRMINOS

- ACV: Accidente Cerebrovascular.
- Biocida (según el Real Decreto 1054/2002, de 11 de octubre): Sustancias activas y preparados que contengan una o más sustancias activas, presentados en la forma en que son suministrados al usuario, destinados a destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer un control de otro tipo sobre cualquier organismo nocivo por medios químicos o biológicos.
- BOE: Boletín Oficial del Estado.
- Brote (epidémico)¹³⁹: Situación epidémica localizada. Existencia de un número de personas afectadas por una determinada enfermedad o que presentan factores de riesgo específicos u otra característica relacionada con la salud, con una frecuencia claramente superior a la esperada en condiciones normales, en un ámbito geográfico y período de tiempo determinados.
- Caso (definición clínica, enfermedad del legionario; según Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999): Enfermedad respiratoria aguda con signos focales de neumonía, fiebre, cefalea y mialgias. Alrededor de un tercio de los casos desarrollan diarrea y vómitos y la mitad de ellos pueden presentar confusión mental y delirio.
- CE: Comunidad Europea.
- CEE: Comunidad Económica Europea.
- CNE: Centro Nacional de Epidemiología.

- EDO: Enfermedad de Declaración Obligatoria.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- EWGLI: The European Working Group for *Legionella* Infections.
- EWGLINET: The European Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease.
- INE: Instituto Nacional de Estadística.
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad.
- NAH: Neumonía Adquirida en el Hospital.
- Nosocomial: Que se refiere al nosocomio.
- Nosocomio: Hospital de enfermos.
- PCR: Polymerase Chain Reaction.
- RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- SG: Serogrupo.
- VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- VSR: Virus Sincitial Respiratorio.
- WHO: World Health Organization.

12. RELACIÓN DE TÉRMINOS E INDICADORES

| Término | Definición conceptual | Indicador |
|-----------------------------------|--|--|
| Caso | Cada una de las invasiones individuales de una enfermedad, principalmente si es epidémica | -Frecuencias absolutas -Casos notificados de legionelosis en España según el sexo -Casos notificados de legionelosis en España según la comunidad autónoma -Casos notificados de legionelosis en España según los grupos de edad (ambos sexos, hombres y mujeres) |
| Brote | Reagudización de un proceso patológico que se encontraba en remisión | -Frecuencias absolutas |
| Mortalidad (defunción) | Número total referido al total de habitantes. En el caso de una enfermedad, es el número de muertes producido por ella entre los que se han visto afectados por la misma | -Frecuencias absolutas -Mortalidad por afección del sistema respiratorio y sexo según el número de defunciones -Mortalidad por afección del sistema respiratorio y sexo según la edad media a la defunción -Mortalidad por afección del sistema respiratorio y sexo según las tasas por 100.000 habitantes -Mortalidad por afección del sistema respiratorio y sexo según las tasas ajustadas por edad por población europea por 100.000 habitantes -Mortalidad por neumonía y sexo según el número de defunciones -Mortalidad por neumonía y sexo según la edad media a la defunción -Mortalidad por neumonía y sexo según la tasa por 100.000 habitantes -Mortalidad por neumonía y sexo según la tasa ajustada por edad por población europea por 100.000 habitantes -Mortalidad en hombres por neumonía y grupo de edad (tasa por 100.000 habitantes) -Mortalidad en mujeres por neumonía y grupo de edad (tasa por 100.000 habitantes) -Mortalidad en ambos sexos por neumonía y edad menor a 1 año (tasa por 100.000 nacidos) |
| Años potenciales de vida perdidos | Medida del impacto relativo de diversas enfermedades y fuerzas letales en la sociedad | -Tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000 habitantes |

| | | |
|------|--|--|
| Tasa | Indicador o medida compuesta por un numerador que expresa la frecuencia con que ocurre un suceso y un denominador, dado por la población que está expuesta a tal suceso. El resultado es un cociente que representa la probabilidad matemática de ocurrencia de un suceso en una población y tiempo definido | <ul style="list-style-type: none"> -Tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000 habitantes -Tasas de incidencia por 100.000 habitantes. España -Tasas de incidencia por 100.000 habitantes. Comunidades Autónomas -Tasas de incidencia por 100.000 habitantes (serie 2005-2010). España -Tasas ajustadas por sexo por población europea por 100.000 habitantes (serie 2005-2015). España -Tasas ajustadas por grupo de edad y sexo (hombres, mujeres) por población europea por 100.000 habitantes (serie 2010-2015). España |
|------|--|--|

13. TABLAS DE SISTEMA RESPIRATORIO

Tabla 14

AÑOS POTENCIALES DE VIDA PERDIDOS POR AFECCIÓN DEL SISTEMA
RESPIRATORIO Y SEXO
(España, 1992-2001. Tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000
habitantes)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 345,65 | 142,5 |
| 1993 | 338 | 119,84 |
| 1994 | 292,69 | 108,55 |
| 1995 | 291,93 | 102,06 |
| 1996 | 275,78 | 100,31 |
| 1997 | 256,99 | 97,25 |
| 1998 | 243,32 | 93,34 |
| 1999 | 273,5 | 99,83 |
| 2000 | 237,24 | 87 |
| 2001 | 220,17 | 77,09 |

Tabla 15**MORTALIDAD POR AFECCIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO Y SEXO**
(España, 1992-2001. Número de defunciones)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 19.262 | 11.951 |
| 1993 | 20.574 | 12.878 |
| 1994 | 19.725 | 12.359 |
| 1995 | 21.279 | 13.274 |
| 1996 | 22.153 | 14.028 |
| 1997 | 22006 | 14.341 |
| 1998 | 23.816 | 15.732 |
| 1999 | 26.345 | 18.661 |
| 2000 | 24.026 | 16.786 |
| 2001 | 22.273 | 14.906 |

Tabla 16**MORTALIDAD POR AFECCIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO Y SEXO**
(España, 1992-2001. Edad media a la defunción)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 75,64 | 81 |
| 1993 | 76,1 | 81,52 |
| 1994 | 76,76 | 82,09 |
| 1995 | 77,02 | 82,39 |
| 1996 | 77,41 | 82,75 |
| 1997 | 77,86 | 82,88 |
| 1998 | 78,32 | 83,43 |
| 1999 | 78,31 | 83,79 |
| 2000 | 78,66 | 83,82 |
| 2001 | 78,8 | 84,01 |

Tabla 17

MORTALIDAD POR AFECCIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO Y SEXO
(España, 1992-2001. Tasas ajustadas por edad por población europea por 100.000 habitantes)

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES |
|------|---------|---------|
| 1992 | 98,19 | 37,21 |
| 1993 | 102,75 | 38,8 |
| 1994 | 96,37 | 35,88 |
| 1995 | 101,31 | 37,29 |
| 1996 | 103 | 38,18 |
| 1997 | 100,1 | 37,97 |
| 1998 | 105,83 | 40,22 |
| 1999 | 113,34 | 45,98 |
| 2000 | 100,79 | 40,19 |
| 2001 | 91,28 | 34,71 |

14. LISTA DE TABLAS

Página núm.

- Tabla 1: Orden de causa de mortalidad por neumonía, grupo de edad y sexo (España, 1992-2001. Tasa por 100.000 habitantes. Basado en la tasa del año 2001)..... 61
- Tabla 2: Años potenciales de vida perdidos por neumonía y sexo (España, 1992-2001. Tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000 habitantes).....62
- Tabla 3: Tasa ajustada (población europea) de altas por neumonía por 100.000 habitantes, según el sexo y año (España, 1992-2001).....63
- Tabla 4: Tasa de altas por 100.000 habitantes según el grupo de edad y año (neumonía, hombres), (España, 1992-2001).....64
- Tabla 5: Tasa de altas por 100.000 habitantes según el grupo de edad y año (neumonía, mujeres), (España, 1992-2001).....64
- Tabla 6: Tasa de altas por 100.000 habitantes según el sexo y año (neumonía), (España. todas las edades. 1992-2001).....65
- Tabla 7: Mortalidad por neumonía y sexo (España, 1992-2001. Número de defunciones).....66
- Tabla 8: Mortalidad por neumonía y sexo (España, 1992-2001.

| | |
|---|-----|
| Edad media a la defunción)..... | 67 |
| • Tabla 9: Mortalidad por neumonía y sexo (España, 1992-2001. Tasa cruda por 100.000 habitantes)..... | 68 |
| • Tabla 10: Mortalidad por neumonía y sexo (España, 1992-2001. Tasa ajustada por edad por población europea por 100.000 habitantes)..... | 68 |
| • Tabla 11: Mortalidad en hombres por neumonía y grupo de edad (España, 1992-2001. Tasa por 100.000 habitantes)..... | 69 |
| • Tabla 12: Mortalidad en mujeres por neumonía y grupo de edad (España, 1992-2001. Tasa por 100.000 habitantes)..... | 70 |
| • Tabla 13: Mortalidad en ambos sexos por neumonía y edad menor a 1 año (España, 1992-2001. Tasa por 100.000 nacidos)..... | 71 |
| • Tabla 14: Mortalidad por afección del sistema respiratorio y sexo (España, 1992-2001. Número de defunciones)..... | 139 |
| • Tabla 15: Mortalidad por afección del sistema respiratorio y sexo (España, 1992-2001. Tasas ajustadas por edad por población europea por 100.000 habitantes)..... | 140 |
| • Tabla 16: Años potenciales de vida perdidos por afección del sistema respiratorio y sexo (España, 1992-2001. Tasa estandarizada por edad por población europea por 100.000 habitantes)..... | 141 |

- Tabla 17: Mortalidad por afección del sistema respiratorio y sexo
(España, 1992-2001. Edad media a la defunción)..... 142

15. LISTA DE FIGURAS

| | Página núm. |
|--|-------------|
| • Figura 1: Mortalidad por neumonía y sexo (España, 2010-2015. Número de defunciones)..... | 72 |
| • Figura 2. Mortalidad por neumonía y sexo (España, 2010-2015. Tasas por 100.000 habitantes)..... | 73 |
| • Figura 3: Legionelosis. Ámbitos (España, 1997-2002)..... | 77 |
| • Figura 4. Casos notificados de legionelosis (según sexo) (España 2010-2015)..... | 79 |
| • Figura 5. Casos notificados de legionelosis (según comunidad autónoma) (España 2010-2015)..... | 80 |
| • Figura 6. Casos notificados de legionelosis (por mes) (España 2013-2015).. | 81 |
| • Figura 7. Casos notificados de legionelosis (por grupos de edad, ambos sexos) (España 2010-2015)..... | 82 |
| • Figura 8. Casos notificados de legionelosis (por grupos de edad, hombres) (España 2010-2015)..... | 83 |
| • Figura 9. Casos notificados de legionelosis (por grupos de edad, mujeres) (España 2010-2015)..... | 84 |

| | |
|--|----|
| • Figura 10. Mortalidad por legionelosis y sexo (España, 2010-2015. Número de defunciones)..... | 85 |
| • Figura 11. Mortalidad por legionelosis y sexo (España, 2010-2015. Tasas por 100.000 habitantes)..... | 86 |
| • Figura 12: Legionelosis. Tasas de incidencia por 100.000 habitantes (España y comunidades autónomas, 1997-2002)..... | 91 |
| • Figura 13. Legionelosis. Tasas de incidencia por 100.000 habitantes (España, 2005-2010)..... | 92 |
| • Figura 14. Legionelosis. Tasas ajustadas por sexo por población europea (x 100.000 habitantes), (España, 2005-2015)..... | 93 |
| • Figura 15. Legionelosis. Tasas ajustadas por grupo de edad y sexo (hombres) por población europea (x 100.000 habitantes), (España, 2010-2015)..... | 94 |
| • Figura 16. Legionelosis. Tasas ajustadas por grupo de edad y sexo (mujeres) por población europea (x 100.000 habitantes), (España, 2010-2015)..... | 95 |
| • Figura 17. Gráfica de distribución (neumonía)..... | 98 |
| • Figura 18. Gráfica de distribución (legionelosis)..... | 98 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (PARTE II)

Alarcon Falconi TM, Cruz MS, Naumova EN. The shift in seasonality of legionellosis in the USA. *Epidemiol Infect.* 2018;146(14):1824-33.

Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2005;41(5):272-89.

American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1730-54.

American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-416.

American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1711-25.

Bartlett CRL, Kurtz JB, Hutchison JG, Turner GC, Wright AE. *Legionella* in hospital and hotel water supplies. *Lancet.* 1983; ii:1315.

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr. TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):347-82.

Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1995;24:1618e24.

Bassin AS, Niederman MS. New approaches to prevention and treatment of nosocomial pneumonia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;7:70-7.

Beauté J, Sandin S, Uldum SA, Rota MC, Brandsema P, Giesecke J, et al. Short-term effects of atmospheric pressure, temperature, and rainfall on notification rate of community acquired Legionnaires' disease in four European countries. *Epidemiol Infect.* 2016;144(16):3483-93.

Beauté J; The European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. *Euro Surveill.* 2017;6:22(27):30566.

Beauté J, Zucs P, de Jong B; European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires disease in Europe, 2009-2010. *Euro Surveill.* 2013;18(10):20417.

Beauté J, Zucs P, de Jong B. Risk for travel-associated Legionnaires' disease, Europe, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(11):1811-6.

Belyi Y. Intracellular parasitism and molecular determinants of *Legionella* virulence. *Int Microbiol.* 1999;2(3):145-54.

Benson RF, Thacker WL, Wilkinson HW, Fallon RJ, Brenner DJ. *Legionella pneumophila* serogroup 14 isolated from patients with fatal pneumonia. *J Clin Microbiol.* 1988;26(2):382.

Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, Lang J, Rahman T, Borland ML, et al. Role of viral and bacterial pathogens in causing pneumonia among Western Australian children: a case-control study protocol. *BMJ Open.* 2018; 8:e020646.

Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010;375(9730):1969-87.

Bodro M, Carratalà J, Paterson DL. Legionellosis and biologic therapies. *Respir Med.* 2014;108:1223-8.

Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010;138(2):279-83.

Brandsema PS, Euser SM, Karagiannis I, Den Boer JW, Van Der Hoek W. Summer increase of Legionnaires' disease 2010 in The Netherlands associated with weather conditions and implications for source finding. *Epidemiol Infect.* 2014;142(11):2360-71.

Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, El Moussaoui R, Groenwold RH, Prins JM, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(5):763-8.

Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005;365(9465):1147-52.

Campese C, Bitar D, Jarraud S, Maine C, Forey F, Etienne J, et al. Progress in the surveillance and control of *Legionella* infection in France, 1998-2008. *Int J Infect Dis.* 2011;15(1):30-7.

Campese C, Descours G, Lepoutre A, Beraud L, Maine C, Che D, et al. Legionnaire's disease in France. *Med Mal Infect.* 2015;45(3):65-71.

Campese C, Jarraud S, Sommen C, Maine C, Che D. Legionnaires' disease in France: sensitivity of the mandatory notification has improved over the last decade. *Epidemiol Infect.* 2013;141(12):2644-9.

CAPV. Brote de legionelosis en Vizcaya asociado a un club de alterne. *Boletín Epidemiológico de la CAPV.* 2001;10:5.

Carratalà J, Garcia-Vidal C. An update on *Legionella*. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:152-57.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Legionellosis-United States, 2000-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(32):1083-6.

Cherian T. Describing the epidemiology and aetiology of bacterial pneumonia in children: an unresolved problem. *J Health Popul Nutr.* 2005;23(1):1-5.

Cianciotto NP. Pathogenicity of *Legionella pneumophila*. Int J Med Microbiol. 2001;291(5):331-43.

Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns. Int J Mol Sci. 2016;17(12):2120.

Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, et al. Probable person-to-person Transmission of Legionnaires' Disease. N Engl J Med. 2016;374(5):497-8.

Crespí Rotger S. *Legionella* y legionelosis: Normas básicas de prevención y control de instalaciones hoteleras. Fundación Barceló; 1993.

Cunha AL. Relationship between acute respiratory infection and malnutrition in children under 5 years of age. Acta Paediatr. 2000;89:608-9.

Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. Lancet. 2016;387(10016):376-85.

Cunha BA, Connolly J, Abruzzo E. Increase in pre-seasonal community-acquired Legionnaire's disease due to increased precipitation. Clin Microbiol Infect. 2015;21(6):45-6.

de Jong B, Payne Hallström L, Robesyn E, Ursut D, Zucs P; ELDSNet (European Legionnaires' Disease Surveillance Network). Travel-associated Legionnaires' disease in Europe, 2010. Euro Surveill. 2013;18(23):20498.

Deaths: Final Data for 2010. In.: National Vital Statistics Report (NVSR). Volume 61, Number 4 [citado 21 may 2018]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_04.pdf.

Den Boer JW, Euser SM, Brandsema P, Reijnen L, Bruin JP. Results from the National *Legionella* Outbreak Detection Program, the Netherlands, 2002-2012. Emerg Infect Dis. 2015;21(7):1167-73.

Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, Smith KR, Weber M, Bruce N. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):390-8.

Directiva 90/314/CEE del Consejo, de 13 de junio de 1990, relativa a los viajes combinados, las vacaciones combinadas y los circuitos combinados. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* número L 158 de 23/06/1990 p. 59-64.

EPA (United States Environmental Protection Agency). *Legionella*: drinking water health advisory. 2001 [citado 21 dic 2017]. Disponible en: http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/upload/2009_02_03_criteria_humanhealth_microbial_Legionellaha.pdf.

Erdogan H, Erdogan A, Lakamdayali H, Yilmaz A, Arslan H. Travel-associated Legionnaires' disease: clinical features of 17 cases and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(3):297-303.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report for 2016. Legionnaire's disease [citado 6 ene 2020]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/legionnaires-disease-annual-epidemiological-report.pdf>.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Legionnaires' disease surveillance in Europe, 2010. Stockholm: ECDC; 2012 [citado 18 jun 2020]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/SUR-Legionnaires-disease-surveillance-2010.pdf>.

European Commission. Commission Implementing Decision 2012/506/EU of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. Luxembourg: Official Journal of the European Union [citado 8 ene 2020]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:EN:PDF>.

European Commission. Eurostat. Estadísticas sobre causas de muerte. [citado 21 dic 2017]. Disponible en:

http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics/es#Enfermedades_respiratorias.

European detailed mortality database (DMDB). 2017 [citado 21 may 2018]. Disponible en: <http://data.euro.who.int/dmdb/>.

European Union. The Copernicus Climate Change Service (C3S) [citado 8 ene 2020]. Disponible en: <https://climate.copernicus.eu/>.

Falkinham JO 3rd, Hilborn ED, Arduino MJ, Pruden A, Edwards MA. Epidemiology and ecology of opportunistic premise plumbing pathogens: *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Health Perspect*. 2015;123(8):749-58.

Farnham A, Alleyne L, Cimini D, Balter S. Legionnaires' disease incidence and risk factors, New York, New York, USA, 2002-2011. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(11):1795-802.

Fassmer AM, Spreckelsen O, Hoffmann F. Incidence of pneumonia in nursing home residents in Germany: results of a claims data analysis. *Epidemiol Infect*. 2018;146(9):1123-9.

Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175-91.

Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med*. 1999;20:563e73.

Fliermans CB. Ecology of *Legionella*: from data to knowledge with a little wisdom. *Microb Ecol*. 1996;32:203-28.

Friedman H, Yamamoto Y, Klein TW. *Legionella pneumophila* pathogenesis and immunity. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13(4):273-9.

Gamage SD, Kralovic SM, Roselle GA. The case for routine environmental testing for *Legionella* bacteria in healthcare facility water distribution systems-reconciling CDC position and guidance regarding risk. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1487-8.

Garrison LE, Shaw KM, McCollum JT, Dexter C, Vagnone PM, Thompson JH, et al. On-site availability of *Legionella* testing in acute care hospitals, United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):898-900.

Gea-Izquierdo E. Bacterial pneumonia: Epidemiology, causes, risk factors and clinical fundamentals. En Henderson, C.G. (Ed.), *Enterococci and bacterial diseases. Risk factors, molecular biology and antibiotic resistance* (p. 1-24). New York: Nova Science Publishers, Inc; 2017.

Gea-Izquierdo E. *Epidemiología y prevención de las enfermedades respiratorias.* Quito: Universidad Internacional SEK-Ecuador; 2012.

Gea-Izquierdo E. Epidemiología, prevención y control de las enfermedades respiratorias: La legionelosis a debate. En: I Simposio Internacional de Salud y Ergonomía Ocupacional (Universidad Internacional SEK, Libro de Actas). Quito; 2012.

Gea-Izquierdo, E. Evaluación del desarrollo de *Legionella pneumophila* mediante el análisis de materiales de sistemas de distribución de agua. *Bol Mal Salud Amb.* 2009;49:167-71.

Gea-Izquierdo E. Impacto de la neumonía en España: 1992-2001. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2014;52(3):346-56.

Gea-Izquierdo E. Influencia del mantenimiento higiénico-preventivo de las instalaciones con riesgo de desarrollo de *Legionella pneumophila* en la provincia de Málaga. Málaga: Universidad de Málaga, Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico; 2008.

Gea-Izquierdo E. *Legionella longbeachae* as approach towards a new medium of *Legionellae* transmission. *Air Water Borne Dis.* 2012;1:e118.

Gea-Izquierdo E. Legionellosis prevention at sprinkler irrigation systems in non-urban environment. *Med segur trab (Instituto de Salud Carlos III).* 2011;57(223):110-1.

Gea-Izquierdo E. Legionelosis. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2014;30(4):509-14.

Gea-Izquierdo E. Legionelosis, ¿una nueva realidad en la República del Ecuador?. Salud Uninorte. 2015;31(2):385-93.

Gea-Izquierdo E. Legionnaires' disease prevention in water cooling systems. Dyna. 2011;78(165):9-17.

Gea-Izquierdo E. Legionnaires' disease prevention protocol performance in public buildings. Rev Salud Publica. 2009;11:100-9.

Gea-Izquierdo E. Mortalidad por neumonía en Andalucía. Rev Cost Salud Pública. 2016;25(1):1-7.

Gea-Izquierdo E. Mortalidad por neumonía en España. J Selva Andina Res Soc. 2013;4(1):42-7.

Gea-Izquierdo E. Multiple regression as a preventive tool for determining the risk of *Legionella* spp. Univ Sci. 2012;17(1):64-71.

Gea-Izquierdo E. Prevención de la legionelosis en España, brotes epidemiológicos, casos registrados y mortalidad. Rev cub salud pública. 2014;40(2):274-8.

Gea-Izquierdo E. Water disinfection methods and their affect on legionellosis. Tecnol Cienc Agua. 2018;9(3):29-46.

Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IG, Fletcher T, Gerudug IK, et al. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type B pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. Lancet. 2005;365:43-52.

Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European lung white book. Eur Respir J. 2013;42(3):559-63.

Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Guía técnica para la prevención y control de la legionelosis en instalaciones [citado 11 jul 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/guia.htm>.

Gobierno de las Islas Baleares, Consejería de Salud y Consumo, Dirección General de Salud Pública y Participación. Manual de prevención y control de la legionelosis. 2003.

Greig JE, Carnie JA, Tallis GF, Zwolak B, Hart WG, Guest CS, et al. An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: investigation and case-control studies. *Med J Aust.* 2004;180:566-72.

Gudiol C, Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Verdaguer R, Lladó L, Roca J, et al. Clinical features and outcomes of Legionnaires' disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:78-82.

Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1439-46.

Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J.* 1997;10(7):1530-4.

Guyard C, Low DE. *Legionella* infections and travel associated legionellosis. *Travel Med Infect Dis.* 2011;9(4):176-86.

Hassan MK, Al-Sadoon I. Risk factors for severe pneumonia in children in Basrah. *Trop Doct.* 2001;31(3):139-41.

Health Protection Agency. National increase in cases of Legionnaires' disease. 2007 [citado 21 dic 2017]. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2007/news2007/news3107.htm>.

Heron MP, Hoyert DL, Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: Final data for 2006. *National vital statistics reports*; vol. 57 no. 14. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009.

Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, Kung HC. Deaths: Final data for 2003. *National vital statistics reports*; vol. 54 no. 13. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2006.

Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1642-50.

Jaresova M, Petrickova K, Korcakova L, Bohmova R, Puchmajerova J, Zazula R, et al. *Legionella pneumophila* airway colonisation in patients admitted to hospital. *Indoor Built Environ*. 2003;12(1-2):25-9.

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1141-54.

Joseph CA. Legionnaires' disease in Europe 2000-2002. *Epidemiol Infect*. 2004;132:417-24.

Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Participación. Sector de Salud Ambiental. Manual para la Prevención y Control de la Legionelosis, Aspergilosis y Tuberculosis en Instalaciones Sanitarias. Sevilla; 2002.

Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. SVEA-Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Protocolos de Alerta Epidemiológica. Protocolos de Vigilancia Epidemiológica. Sevilla: Junta de Andalucía; 2017.

Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):766-72.

Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med*. 2003; 163(3):317-23.

Khodr A, Kay E, Gomez-Valero L, Ginevra C, Doublet P, Buchrieser C, et al. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Legionella*. *Infect Genet Evol*. 2016;43:108-22.

Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51.

Klugman KP, Madhi SA, Feldman C. HIV and pneumococcal disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:11-5.

Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1341-8.

Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL, and the Division of Vital Statistics. Deaths: Final data for 2005. *National vital statistics reports*; vol. 56 no. 10. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2008.

Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, Brown JC, Bertozzi-Villa A, Charlson FJ, et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):267-87.

Laganà P, Delia S, Avventuroso E, Casale M, Dattilo G. Risk assessment of legionellosis in cardiology units. *J Prev Med Hyg*. 2017;58(2):E173-6.

Lam MC, Ang LW, Tan AL, James L, Goh KT. Epidemiology and control of legionellosis, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(7):1209-15.

Lanternier F, Ader F, Pilmis B, Catherinot E, Jarraud S, Lortholary O. Legionnaire's Disease in compromised hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(1):123-35.

Lave JR, Fine MJ, Sankey SS, Hanusa BH, Weissfeld LA, Kapoor WN: Hospitalized pneumonia. Outcomes, treatment patterns, and costs in urban and rural areas. *J Gen Intern Med*. 1996;11(7):415-21.

Lawrence C, Reyrolle M, Dubrou S, Forey F, Decludt B, Goulvestre C, et al. Single clonal origin of a high proportion of *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from patients and the environment in the area of Paris, France, over a 10-year period. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2652-5.

Lin YE, Stout JE, Yu VL. Controlling *Legionella* in hospital drinking water: an evidence-based review of disinfection methods. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:166-73.

Lin YE, Stout JE, Yu VL. Prevention of hospital-acquired legionellosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(4):350-6.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.

Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063):3027-35.

Lo Presti F, Riffard S, Vandenesch F, Reyrolle M, Ronco E, Ichai P, et al. The first clinical isolate of *Legionella parisiensis*, from a liver transplant patient with pneumonia. *J Clin Microbiol*. 1997;35(7):1706-9.

Loeb M, Mc. Geer A, Mc. Arthur M, Peeling RW, Petric M, Simor AE. Surveillance for outbreaks of respiratory tract infections in nursing homes. *CMAJ*. 2000;162(8):1133-7.

Loeb M, Simor AE, Mandell L, Krueger P, McArthur M, James M, et al. Two nursing home outbreaks of respiratory infection with *Legionella sainthelensi*. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:547-52.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859):2095-128.

Lück C, Fry NK, Helbig JH, Jarraud S, Harrison TG. Typing methods for *Legionella*. *Methods Mol Biol*. 2013;954:119-48.

Luttichau R, Vinther CC, Uldum SA, Moller JS, Faber M, Jensen JS. An outbreak of Pontiac fever among children and adults following a whirlpool bath. *Ugeskr Laeger*. 1999;161(23):3458-62.

Maini R, Naik F, Harrison Tg, Mentasti M, Spala G, Velonakis E, et al. Travel-associated Legionnaires' disease in residents from England and Wales travelling to Corfu, Greece, August to October 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(32):20240.

Malta DC, Moura L, Prado RRD, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Chronic non-communicable disease mortality in Brazil and its regions, 2000-2011. *Epidemiol Serv Saude.* 2014;23(4):599-608.

Manderbacka K, Arffman M, Lyytikäinen O, Sajantila A, Keskimäki I. What really happened with pneumonia mortality in Finland in 2000-2008?: a cohort study. *Epidemiol Infect.* 2013;141(4):800-4.

Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1066e78.

Marshall DC, Goodson RJ, Xu Y, Komorowski M, Shalhoub J, Maruthappu M, et al. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res.* 2018;19(1):81.

Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med.* 1994;154:2417-22.

McCormick D, Thorn S, Milne D, Evans C, Stevenson J, Llano M, et al. Public health response to an outbreak of Legionnaires' Disease in Edinburgh, United Kingdom, June 2012. *Euro Surveill.* 2012;17(28):20216.

Mehta CR, Patel NR. Algorithm 643 FEXACT: A FORTRAN subroutine for Fisher's exact test on unordered $r \times c$ contingency tables. *ACM Trans Math Softw.* 1986;12:154-61.

Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Jr Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis.* 2012;16(5):e321-31.

Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública, Subdirección General de Sanidad Ambiental. Recomendaciones para la prevención y control de la legionelosis. 1999.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Legionelosis relacionada con el turismo en España. *Bol Epidemiol.* 1998;6(3):25-8.

Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008;358(7):716-27.

Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198(7):962-70.

Morris SS, Black RE, Tomaskovic L. Predicting the distribution of under-five deaths by cause in countries without adequate vital registration systems. *Int J Epidemiol.* 2003;32(6):1041-51.

Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;37(12):1617-24.

Mortensen EM, Metersky ML. Long-term mortality after pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(3):319-24.

Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study. 1978-1997. *Am J Med.* 1999;107(1A):34S-43S.

Myles PR, Hubbard RB, Gibson JE, Pogson Z, Smith CJ, McKeever TM. Pneumonia mortality in a UK general practice population cohort. *Eur J Public Health.* 2009;19(5):521-6.

Nacul LC, Kirkwood BR, Carneiro AC, Pannuti CS, Magalhaes M, Arthur P. Aetiology and clinical presentation of pneumonia in hospitalized and out patient children in northeast Brazil and risk factors for severity. *J Health Popul Nutr.* 2005;23:6-15.

Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.

Nascimento-Carvalho CM. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. *Braz J Infect Dis*. 2001;5(2):87-97.

Nelson GE, Gershman KA, Swerdlow DL, Beall BW, Moore MR. Invasive pneumococcal disease and pandemic (H1N1) 2009, Denver, Colorado, US. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):208-16.

Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell G, et al; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1730-54.

Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R: The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20(4):820-37.

Niessen LW, ten Hove A, Hilderink H, Weber M, Mulholland K, Ezzati M. Comparative impact assessment of child pneumonia interventions. *Bull World Health Organ*. 2009; 87:472-80.

O'Meara ES, White M, Siscovick DS, Lyles MF, Kuller LH. Hospitalization for pneumonia in the cardiovascular health study: incidence, mortality, and influence on longer-term survival. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(7):1108-16.

Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía y se establece la relación de Enfermedades de Declaración Obligatoria. B.O.J.A. núm. 4 de 9 de enero de 1997.

Orden de 12 de noviembre de 2015, por la que se modifica la Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el sistema de vigilancia epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria. B.O.J.A. núm. 228 de 24 de noviembre de 2015.

Organización Mundial de la Salud/UNICEF. Declaración conjunta de la OMS y el UNICEF. Tratamiento de la neumonía en el medio comunitario. 2004.

Ozeki Y, Yamada F, Saito A, Kishimoto T, Tanno S, Nakamura Y. Seasonal patterns of legionellosis in Saitama, 2005-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(4):330-3.

Pelton SI, Shea KM, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(1):ofv020.

Pfuntner A, Wier, LM, Stocks, C. Most Frequent Conditions in US Hospitals, 2010. HCUP Statistical Brief #148. January 2013. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD [citado 21 may 2018]. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb148.pdf>.

Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, Stagg HR, Zhang N, Kumar K, et al. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):1011-21.

Porth CM. Pneumonias. En: Porth CM, editor. *Pathophysiology-concepts of altered disease states.* 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.

Poupard M, Campese C, Bernillon P, Che D. Factors associated with mortality in Legionnaires' disease, France, 2002-2004. *Med Mal Infect.* 2007;37(6):325-30.

Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(1):62-9.

Ramirez JA, Anzueto AR. Changing needs of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(3):3-9.

Real Decreto 2210/1995 de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. B.O.E. núm. 21 de 24 de enero de 1996.

Real Decreto 865/2003 de 4 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. B.O.E. núm. 171 de 18 de julio de 2003.

Real Decreto 909/ 2001 de 27 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. B.O.E. núm. 180 de 28 de julio de 2001.

Reingold AL, Thomason BM, Brake BJ, Thacker L, Wilkinson HW, Kuritsky JN. *Legionella* pneumonia in the United States: the distribution of serogroups and species causing human illness. J Infect Dis. 1984;149:819.

Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ. 2008;86(5):408-16.

Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ. 2004;82(12):895-903.

Ruhnke GW, Coca-Perrillon M, Kitch BT, Cutler DM. Marked reduction in 30-day mortality among elderly patients with community-acquired pneumonia. Am J Med. 2011;124(2):171-8.

Sabrià M, Yu VL. Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. Lancet Infect Dis. 2002;2:368-73.

Sakamoto R. Legionnaire's disease, weather and climate. Bull World Health Organ. 2015;93(6):435-6.

Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2013;56(8):1145-6.

Seegobin K, Maharaj S, Baldeo C, Downes JP, Reddy P. Legionnaires' Disease complicated with rhabdomyolysis and acute kidney injury in an AIDS patient. Case Rep Infect Dis. 2017;2017:8051096.

SENPLADES. Consejo Nacional de Planificación. Plan Nacional de Desarrollo/Plan Nacional para el Buen Vivir 2013-2017. 2013.

Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1):ofu024.

Shivaji T, Sousa Pinto C, San-Bento A, Oliveira Serra LA, Valente J, Machado J, et al. A large community outbreak of Legionnaires' disease in Vila Franca de Xira, Portugal, October to November 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(50):20991.

Shrestha S, Foxman B, Berus J, van Panhuis WG, Steiner C, Viboud C, et al. The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Sci Rep.* 2015;5:15314.

Sligl WI, Eurich DT, Marrie TJ, Majumdar SR. Only severely limited, premorbid functional status is associated with short- and long-term mortality in patients with pneumonia who are critically ill: a prospective observational study. *Chest.* 2011;139(1):88-94.

Sligl WI, Majumdar SR. How important is age in defining the prognosis of patients with community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(2):142-7.

Smith KR, McCracken JP, Weber MW, Hubbard A, Jenny A, Thompson LM, et al. Effect of reduction in household air pollution on childhood pneumonia in Guatemala (RESPIRE): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2011;378:1717-26.

Sopena N, Sabrià M, the Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest.* 2005;127:213-9.

Stout JE, Yu VL, Best M. Ecology of *Legionella pneumophila* within water distribution systems. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49:221-8.

Straus WL, Plouffe JF, File TM, Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ, et al. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires' disease. Ohio Legionnaires' Disease Group. *Arch Intern Med.* 1996;156(15):1685-92.

The United Nations Children's Fund (UNICEF). World Health Organization (World Health Organization). Pneumonia: The forgotten killer of children. New York: UNICEF; 2006 [citado 21 dic 2017]. Disponible en: http://www.childinfo.org/files/Pneumonia_The_Forgotten_Killer_of_Children.pdf.

Theodoratou E, Al-Jilaihawi S, Woodward F, Ferguson J, Jhass A, Balliet M, et al. The effect of case management on childhood pneumonia mortality in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):i155-i71.

Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One*. 2013;8(8):e71375.

Torén K, Qvarfordt I, Bergdahl IA, Järholm B. Increased mortality from infectious pneumonia after occupational exposure to inorganic dust, metal fumes and chemicals. *Thorax*. 2011;66(11):992-6.

Torres A, Peetermans WE, Viegli G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65.

Treurniet HF, Boshuizen HC, Harteloh PP. Avoidable mortality in Europe (1980-1997): a comparison of trends. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(4):290-5.

Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):727-33.

ul Haq R, Rivers P, Umar M. Determinants of differentials in pneumonia mortality in the UK and France. *J Health Care Finance*. 2014;40(3):101-10.

United Nations. Climate Action Summit 2019 [citado 6 ene 2020]. Disponible en: <https://www.un.org/en/climatechange/>.

Uwemedimo OT, Lewis TP, Essien EA, Chan GJ, Nsona H, Kruk ME, et al. Distribution and determinants of pneumonia diagnosis using. *Integrated Management of Childhood Illness guidelines: a nationally representative study in Malawi*. *BMJ Glob Health*. 2018; 3(2):e000506.

van Heijnsbergen E, Schalk JA, Euser SM, Brandsema PS, den Boer JW, de Roda Husman AM. Confirmed and potential sources of *Legionella* reviewed. *Environ Sci Technol*. 2015;49(8):4797-815.

Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009;103(2):309-16.

Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002;57(5):438-41.

Von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Gonschior S, Welte T, et al. Community-acquired *Legionella* pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1356-64.

Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-16.

Walker JT. The influence of climate change on waterborne disease and *Legionella*: a review. *Perspect Public Health*. 2018;138(5):282-86.

Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta AZ, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.

Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9.

WHO (World Health Organization). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014; Antimicrobial Resistance Global Surveillance Report; WHO: Geneva, Switzerland; 2014.

WHO (World Health Organization). Geneva: World Health Organization. The top 10 causes of death [citado 21 may 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>.

WHO (World Health Organization). Health in the European Union. Trends and analysis. European Observatory on Health Systems and Policies. Observatory Studies Series N° 19. WHO: Copenhagen, Denmark; 2009.

WHO (World Health Organization). Indoor air pollution: National burden of disease estimates. Geneva: WHO; 2007.

WHO (World Health Organization). International Classification of Diseases, 9th revision, ICD-9. Geneva: Switzerland; 1977.

WHO (World Health Organization). *Legionella* and the prevention of legionellosis. Geneva: WHO; 2007.

WHO (World Health Organization). Legionellosis [citado 8 ene 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/legionellosis>.

WHO (World Health Organization)/The United Nations Children's Fund (UNICEF). Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). Geneva; 2013.

WHO (World Health Organization)/The United Nations Children's Fund (UNICEF). Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP). Geneva: WHO; 2009.

Wiblin RT, Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1996;16:194-214.

Widmer AF. Legionelloses. *Ther Umsch*. 2001;58(10):592-8.

Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:25-32.

Wunderink RG, Mutlu GM. Pneumonia: overview and epidemiology. En: Laurent GJ, Shapiro SD, editores. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. Oxford, UK: Elsevier Academic Press; 2006. p. 402-10.