

ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO EN FRANCIA: AUMENTO SIGNIFICATIVO EN EL NÚMERO DE CASOS EN 2018.

Christine Campèse¹ (christine.campese@santepubliquefrance.fr), Ghislaine Descours², Sibylle Bernard-Stoecklin¹, Laetitia Beraud², Catherine Maine¹, Anne-Gaelle Ranc², Yann Savitch¹, Christophe Ginevra², Sophie Jarraud²

1 *Santé publique France*, Saint-Maurice, Francia.

2 Centro Nacional de Referencia para Legionella, Hospitales Civiles de Lyon, Lyon, Francia.

Traducción libre realizada por el Dr. Juan Ángel Ferrer. MICROSERVICES. Benidorm.

ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO EN FRANCIA: AUMENTO SIGNIFICATIVO EN EL NÚMERO DE CASOS EN 2018.

Christine Campèse¹ (christine.campese@santepubliquefrance.fr), Ghislaine Descours², Sibylle Bernard-Stoecklin¹, Laetitia Beraud², Catherine Maine¹, Anne-Gaelle Ranc², Yann Savitch¹, Christophe Ginevra², Sophie Jarraud²

1 *Santé publique France*, Saint-Maurice, Francia.

2 Centro Nacional de Referencia para Legionella, Hospitales Civiles de Lyon, Lyon, Francia.

RESUMEN.

La tendencia al alza en el número de casos de legionelosis que empezó en 2017 ha continuado en 2018 (+ 31%) con 2.133 casos, es decir, una tasa de notificación en Francia continental de 3.2 por 100,000 habitantes. El análisis de las características de los casos ocurridos en 2018 muestra unos resultados comparables a los de años anteriores. El aumento en 2018 se debe principalmente al resurgimiento de los casos esporádicos observados en junio, que representaron el 21% de los casos. Una de las hipótesis para explicar este aumento sería la influencia de factores meteorológicos (temperatura, precipitaciones y humedad) en la aparición de casos de legionelosis. Además del estudio multifactorial que incluye factores meteorológicos, realizado por *Santé publique France* en los casos 2008-2015, actualmente se está realizando un trabajo similar sobre los datos 2008-2018 para documentar la influencia de los factores meteorológicos en este aumento observado en 2018. Aunque no se identificó una situación epidémica (más de 10 casos) en 2018, es importante investigar metódicamente y sin demora todos los casos agrupados sospechosos para limitar el número de casos e identificar cualquier posible fuente de contaminación. Por lo tanto, es esencial mantener la capacidad de respuesta de todos los actores locales y continuar promoviendo la realización sistemática de análisis en muestras respiratorias, lo que permite, por un lado, identificar por PCR casos de legionelosis no detectada por pruebas de antígeno urinario (específico para el serogrupo 1 de *Legionella pneumophila*) y, por otro lado, tener cepas clínicas que permitan la documentación de casos agrupados y, al compararlas con las cepas ambientales, identificar las fuentes probables de contaminación.

INTRODUCCIÓN.

Tras la publicación de varias normativas relativas a la vigilancia, el control y la prevención de la legionelosis en Francia, el número de casos de legionelosis notificados en Francia se mantuvo estable entre 2005 y 2016 con un promedio de 1.300 casos declarados anualmente. En 2017, se observó un claro aumento en el número de casos y esta tendencia continuó en 2018 con un número récord de casos desde la implantación de la vigilancia en 1988¹. Este artículo presenta el análisis epidemiológico de los casos declarados en 2018 en Francia.

MÉTODO.

La vigilancia de la legionelosis en Francia se basa principalmente en los datos recopilados por la declaración obligatoria (DO). Todos los casos de legionelosis diagnosticados por médicos y microbiólogos deben ser declarados a las autoridades sanitarias locales. Las DO se envían a las Agencias Regionales de Salud (ARS), que validan la información, llevan a cabo una investigación para identificar las exposiciones de riesgo, buscar otros casos vinculados a estas exposiciones y poner en práctica, si es necesario, medidas control y prevención. El ARS transmite los informes a *Santé publique France*, que es responsable en particular del control epidemiológico a nivel nacional.

Paralelamente, el Centro Nacional de Referencia para Legionella (CNR-L) caracteriza sistemáticamente cada cepa de origen clínico determinando el Tipo de Secuencia (ST), extraído del análisis de genomas completos o después de la amplificación y secuenciación de nucleótidos (Sequence Based Typing, SBT) de siete genes seleccionados. Durante las investigaciones, el análisis de la secuenciación completa del genoma (WGS), ya sea utilizando el genoma central cgMLST, o mediante un análisis filogenético, permite discriminar aislamientos del mismo ST, en particular los aislamientos ST1 y ST23, que son los más frecuentemente aislados en Francia. Estos análisis permiten identificar casos agrupados, especificar las fuentes de contaminación y realizar el control en el espacio y el tiempo de las cepas responsables de los casos de legionelosis.

Francia participa en la Red Europea de Vigilancia de la Legionelosis asociada con los Viajes: ELDSNet (<https://www.ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease>) (Red Europea de Vigilancia de Enfermedad del Legionario) coordinada por el ECDC.

Definición del caso: persona con neumonía asociada con al menos uno de los siguientes criterios analíticos:

• **Caso confirmado:**

- Aislamiento de *Legionella* spp. en una muestra clínica;
- Incremento en el título de anticuerpos (x 4) con un segundo título mínimo de 128;
- Presencia de antígenos urinarios solubles.

• **Caso probable:**

- Un (o más) título (s) de anticuerpos ≥ 256 ;
- Una PCR positiva (reacción en cadena de la polimerasa).

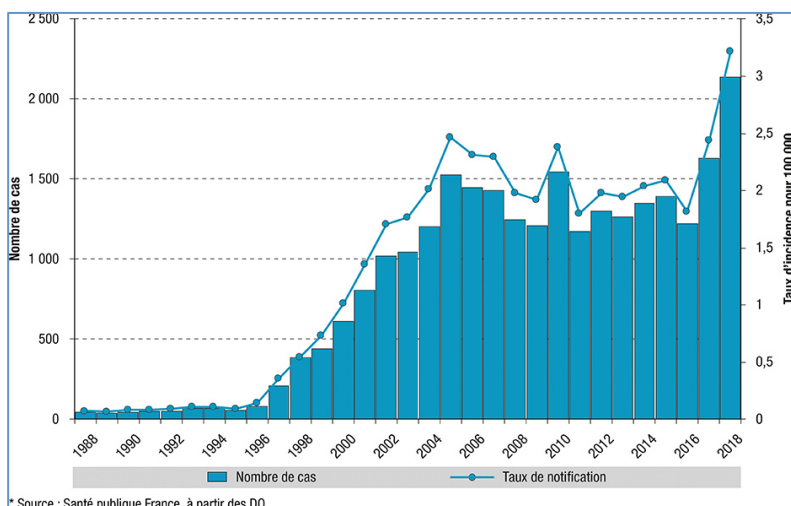
Los métodos de diagnóstico se describen con mayor precisión en la página temática del sitio web de *Santé publique France* (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/legionellose>). Los casos de legionelosis se clasifican por año según la fecha de inicio de los síntomas. Las tasas anuales de informes estandarizados por sexo y edad y sus intervalos de confianza se calculan por el método indirecto. Las estimaciones de población del Instituto Nacional de Estadística y Estudios Económicos (INSEE) el 1 de enero de cada año se utilizan para calcular estas tasas.

RESULTADOS.

En 2018, se notificaron 2.133 casos de legionelosis en Francia a través del sistema de notificación obligatoria. Entre ellos, 20 casos eran residentes de los departamentos de ultramar y 26 eran extranjeros

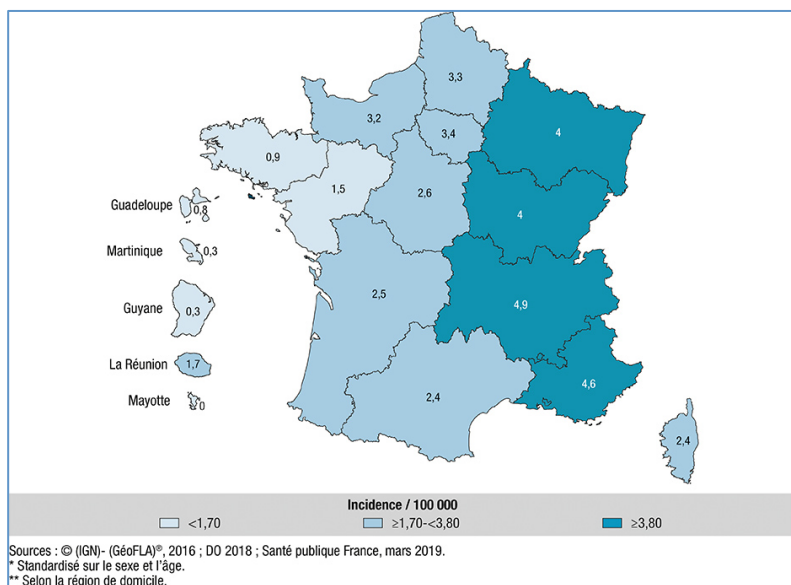
diagnosticados en Francia. La tasa de incidencia de casos notificados de legionelosis en Francia continental fue de 3,2 / 100.000 habitantes. El número de casos notificados en 2018 fue muy superior al de 2017 (+ 31%), el año en que se notificaron 1.630 casos (incidencia de 2,4 / 100.000 hab.) (Figura 1).

Figura 1: Evolución del número de casos y la tasa de incidencia de casos de legionelosis notificados en Francia, 1988-2018.



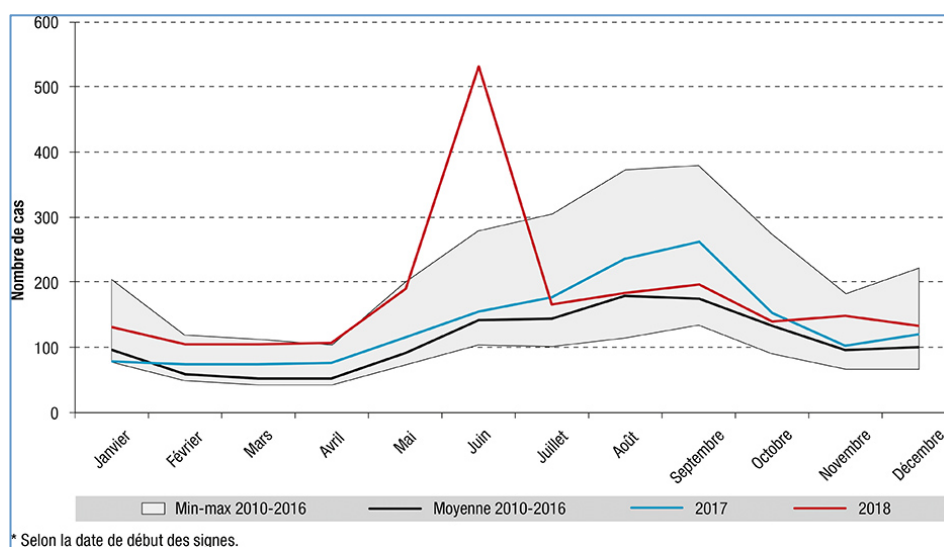
La diferencia geográfica oeste-este en la tasa de incidencia de casos notificados de legionelosis fue marcada, como se observó en años anteriores¹, y la tasa de incidencia varió de 0,9 / 100.000 habitantes en Bretaña a 4,9 / 100.000 habitantes en Auvergne-Rhône-Alpes (Figura 2).

Figura 2: Tasa de incidencia estandarizada* de casos de legionelosis notificados por región en Francia, 2018**



El número mensual de casos fue mayor que el promedio mensual de los casos notificados de 2010 a 2016 y mayor que el observado en 2017 durante el primer semestre, así como en noviembre y diciembre. Este aumento fue particularmente significativo en junio, con el 21% de los casos del año 2018 notificados en tres semanas (semanas 23-24-25) (Figura 3). El aumento se observó en casi todas las regiones metropolitanas, excepto Bretaña, y fue muy marcado en Île-de-France y Auvergne-Rhône-Alpes.

Figura 3: Número mensual * de casos de legionelosis en Francia, 2010-2018



CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS.

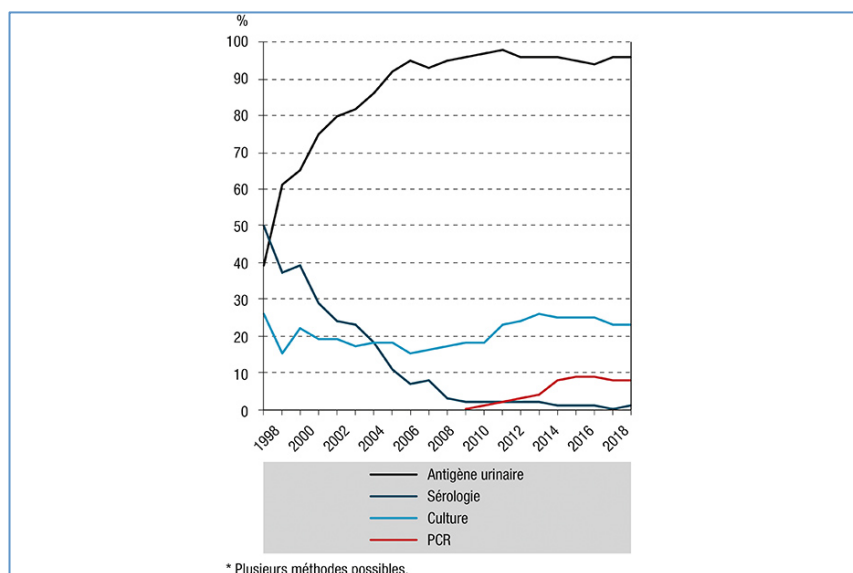
En 2018, la mediana de edad de los casos fue de 64 años [min-max: 15-100 años] y la proporción por sexos fue de 2.7 (1.551 hombres y 582 mujeres). La incidencia aumentó con la edad y la tasa de incidencia más alta se observó en personas mayores de 80 años (10.4 / 100,000). Solo 34 casos de 2,133 casos (1.6 %) no fueron hospitalizados. Casi las tres cuartas partes (73%) de los casos tenían al menos un factor de riesgo conocido, como fumar (943 casos, o 44%), diabetes (376 o 18%), hemopatía o cáncer (225, 11%) o inmunosupresión (195, 9%). Fumar fue el factor de riesgo declarado como único en el 34% de los casos. El curso de la enfermedad era conocido en el 97 % de los casos (2075/2133) y la tasa de mortalidad (167 muertes) fue comparable a la observada en 2017 (8.0% versus 8.9%). La mediana del tiempo entre la fecha de los primeros signos clínicos y la fecha de notificación al ARS fue de 6 días (rango intercuartil [4-8]); El 84 % de los casos se notificaron dentro de los 10 días posteriores a los primeros signos clínicos y el 95 % dentro de los 20 días. Todos estos indicadores anuales se han mantenido estables desde 2010.

INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA.

Entre los 2.133 casos, 2.094 (98%) fueron casos confirmados y la detección de antígenos urinarios solubles fue el principal método de diagnóstico utilizado (2.048 casos, 96%). La amplificación genómica por PCR fue positiva para 169 casos (8%) y, para 39 (2%), la PCR fue el único método de diagnóstico biológico. La proporción de casos diagnosticados por PCR no ha aumentado en los últimos años (31 casos,

2% en 2017). Algunos casos solo se diagnosticaron por cultivo (13 casos) o por serología (8 casos). Para el 23% de los casos (489 casos) se aisló una cepa; este porcentaje se ha mantenido estable desde 2011 (Figura 4).

Figura 4: Distribución de métodos de diagnóstico * de casos de legionelosis, Francia, 1988-2018



La mayoría (478/489, 98%) de las cepas clínicas aisladas fueron *Legionella pneumophila*, incluidas 456 del serogrupo 1 (Lp1) y 22 de otros serogrupos. Entre los 482 casos para los que estaba disponible un Tipo de secuencia (ST), el 59% estaban asociados con 11ST: ST1, ST9, ST20, ST23, ST47, ST62, ST82, ST146, ST259, ST224 y ST701; los más representados fueron ST23 (76 casos, o 16%), ST1 (37 casos, u 8%) y ST47 (35 casos, o 7%). Tenga en cuenta que, en ausencia de aislamiento de una cepa, se obtuvo un ST completo directamente de una muestra respiratoria para 4 casos (10 casos en 2017).

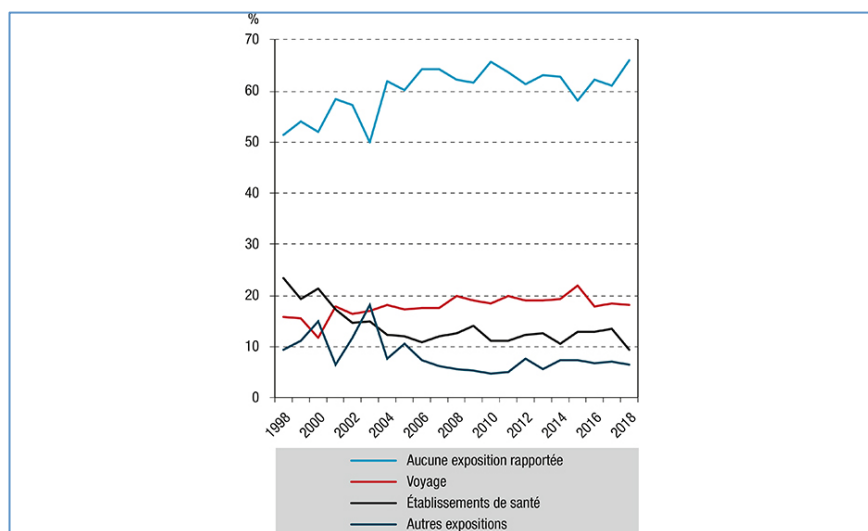
En 62 casos (13%), la cepa de origen humano pudo compararse con cepas ambientales aisladas de uno o más lugares frecuentados por el paciente, y para 43 de 63 (68%) comparaciones (1 caso con 2 comparaciones), se encontró que el ST de las cepas clínicas y ambientales era idéntico. El análisis complementario de los genomas completos fue particularmente útil para invalidar como fuentes de contaminación sospechosas para 6 investigaciones (2 casos en Lp1 ST1 y 4 casos en ST23). Entre estos 62 casos, las investigaciones ambientales y microbiológicas permitieron especificar que las redes de agua sanitaria eran la fuente más probable de contaminación en 12 establecimientos sanitarios, 11 hogares, 5 establecimientos turísticos, 4 hogares de ancianos y otros 11 diversos establecimientos (piscina, estadio, etc.). Cabe señalar que desde 2013, ninguno de los 44 resultados de comparación con respecto a las torres de refrigeración reveló ST idénticos entre las cepas clínicas y ambientales.

EXPOSICIONES DE RIESGO.

En dos tercios de los casos (66%), no se informó exposición a riesgo durante el período de incubación (2-10 días). Esta proporción se ha mantenido por encima del 60% desde 2004, pero en 2018 fue más alta que

en 2017 (66% versus 61%, $p < 0.002$) (Figura 5). La proporción de casos que habían permanecido en un hospital durante el período de incubación en 2018 fue menor que en 2017 (5% versus 7%, $p = 0.01$). De estos últimos casos, el 54% (60/111) se clasificaron como "*definitivamente*" relacionados con la estancia hospitalaria (hospitalizado durante todo el período de exposición). El modo de exposición más frecuentemente informado fue un viaje (387 casos, o 18%). Entre estos casos, 273 correspondientes a los criterios de notificación de la red europea de casos vinculados a viajes ELDSNet fueron notificados a nivel europeo: la mayoría (78%) de ellos se habían alojado en hoteles o campings, el 22% se había quedado en apartamentos, casas de huéspedes o alquileres on line. De los 387 casos para los que se informó de un viaje, la mayoría había viajado a Francia (248/387, es decir, el 65%) y el 18% a Europa.

Figura 5: Exposiciones de riesgo entre casos de legionelosis en Francia, 1998-2018



En 2018, la red ELDSNet informó a *Santé Publique France* 62 casos adicionales a los notificados a través de la DO. Estos fueron casos que ocurrieron en ciudadanos extranjeros que permanecieron en un establecimiento turístico en Francia en los 10 días anteriores a la fecha en que comenzaron los síntomas y se diagnosticaron en un país extranjero.

En total, a través de notificaciones de casos franceses y extranjeros, 248 establecimientos franceses fueron notificados por ELDSNet (234 en 2017), 219 para casos aislados y 29 para casos agrupados (definidos por ELDSNet como al menos dos casos que han permanecido en el mismo establecimiento durante un período de dos años). En 28 de estos 29 establecimientos, la realización de una investigación con análisis de la red de agua sanitaria reveló la presencia de bacterias de legionella por encima del umbral normativa (1000 UFC / L) para el 43% (12 / 28) de ellos.

CASOS AGRUPADOS.

En 2018, el ARS llevó a cabo varias investigaciones de casos comunitarios agrupados en tiempo y espacio en colaboración con las células regionales de *Santé Publique France*, pero no identificaron fuentes comunes de contaminación. Entre las 6 investigaciones que fueron objeto de información a las

autoridades sanitarias nacionales, una investigación se refería a casos recurrentes, desde 2013, relacionados con la estancia en un centro hospitalario alsaciano, uno involucraba 4 casos comunitarios en un ayuntamiento de Ardèche y 4 fueron el resultado de un aumento inusual de casos. Entre estos últimos 4, uno se refería a 8 casos ocurridos entre enero y abril en la Isla de la Reunión y los otros 3 durante el pico de junio en Auvergne-Rhône-Alpes (2 situaciones independientes) y en Île-de-France.

PICO DE JUNIO DE 2018.

Durante el pico observado en junio de 2018 en el cual se notificó el 21% (n = 441) de los casos anuales, las características de los casos fueron diferentes de las descritas habitualmente. En comparación con los otros casos que ocurrieron fuera del pico en 2018, el análisis multivariable mostró que los casos que ocurrieron en el momento del pico eran con mayor frecuencia hombres (83% versus 70%, $p < 0.001$) que jóvenes (edad media de 60 versus 65, $p = 0.002$) con más factores de riesgo, principalmente fumar solo (48% versus 31%, $p = 0.001$) y que con mayor frecuencia eran casos comunitarios sin exposición específica (74% versus 64%, $p = 0.002$). Este aumento de casos se ha observado en la mayoría de las regiones. Las regiones principalmente afectadas fueron Auvergne-Rhône-Alpes e Île-de-France, donde se investigaron varios grupos de casos sin identificar un vínculo común de exposición entre los casos (diferentes cepas clínicas y ninguna fuente común de contaminación identificado).

DISCUSIÓN – CONCLUSIONES.

En 2018, el número de casos de legionelosis notificados a *Santé Publique France* fue mayor que el de 2017 (+ 31%) y muy superior al de 2016 (+ 75%). La tasa de incidencia de casos notificados en el territorio continental de Francia se encontraba en un nivel sin precedentes y significativamente más alta que la tasa de notificación europea que fue de 2.2 / 100.000 en 2018². Hay que tener en cuenta que seis países europeos informaron en 2018 una tasa de notificación más alta que la de Francia, en particular Eslovenia (7.7 / 100.000), que tiene la tasa más alta, e Italia, que registró el mayor número de casos (2962 casos = 4.9 / 100.000)². El aumento observado en Francia se debe principalmente al resurgimiento de casos en junio. Durante este período, no se observaron cambios en los análisis de diagnóstico y los resultados de las confirmaciones de diagnóstico realizadas por el CNR no detectaron ningún cambio en las características de las pruebas (sensibilidad, especificidad); no se ha identificado un predominio de un tipo particular de cepa de legionelosis y no se ha identificado un nuevo tipo de instalación o práctica industrial que pueda ser el origen de la propagación de aerosoles del agua contaminada.

Una de las hipótesis para explicar este aumento sería la influencia de las condiciones climáticas de finales de mayo a junio de 2018, caracterizadas por temperaturas particularmente altas y precipitaciones para la esta época. Los datos de la literatura han demostrado que estos factores favorecen la supervivencia y la dispersión de la legionella en el medio ambiente^{3,4,5,6}.

El estudio multifactorial realizado por *Santé publique France* sobre datos franceses entre 2008 y 2015, que integra factores meteorológicos, mostró que la humedad y la temperatura están relacionadas con la aparición de casos de legionelosis, pero no explican la diferencia de la tasa de notificación oeste-este que se ha observado durante muchos años en Francia⁷. Actualmente, se está realizando un trabajo similar en relación con los datos de 2008-2018 para documentar la posible influencia de los factores meteorológicos en el aumento de los casos observados en junio 2018.

El análisis de las características de todos los casos de legionelosis que ocurrieron en 2018 muestra resultados comparables a los de años anteriores: la mayoría de los casos tienen factores de riesgo conocidos, ya sea la edad o un factor predisponente para la legionelosis. Sin embargo, la proporción de casos para los que se documentó una exposición al riesgo es menor que la de 2017. Esta observación es probablemente la consecuencia de las características de los casos ocurridos en junio que, para la mayoría de ellos, no informaron una exposición específica. Sin embargo, la proporción de exposiciones relacionadas con viajes sigue siendo comparable a la de años anteriores.

El porcentaje de cepas aisladas desde 2011 está estable y la proporción de diagnósticos realizados por PCR no ha progresado en los últimos años. Es importante promover el diagnóstico mediante PCR, que permite identificar los casos de legionelosis que no se deben al serogrupo 1 de *L. pneumophila* y que, por lo tanto, no se detectan mediante las pruebas de antígeno urinario, que son el método habitualmente utilizado para el diagnóstico de legionelosis.

Los resultados de la comparación entre las cepas clínicas y ambientales mostraron que las fuentes más probables de contaminación de los casos investigados fueron los sistemas de agua de los establecimientos públicos (LES) y los sistemas de agua domésticos. Se han publicado varias normas relacionadas con la vigilancia, el control y la prevención de la legionelosis en edificios públicos. Sin embargo, se podrían desarrollar estudios adicionales para investigar la contaminación en los hogares como fuentes de infección de los casos, particularmente para los casos esporádicos que son la mayoría.

Todas las investigaciones de los casos agrupados que fueron investigados no identificaron una fuente común de contaminación. Durante el pico de junio, el ST de los casos resultó ser diferente dentro de cada investigación de casos agrupados. En cualquier caso, todas las sospechas de casos agrupados deben investigarse metódicamente y sin demora para identificar cualquier posible fuente de contaminación que pueda estar en el origen de varios casos. Por lo tanto, es esencial mantener la capacidad de respuesta de todos los actores locales para llevar a cabo estas investigaciones lo más rápido posible y continuar promoviendo la realización sistemática de muestras respiratorias, a fin de obtener cepas que permitan la documentación de casos agrupados y compararlas con cepas ambientales para identificar posibles fuentes de contaminación.

AGRADECIMIENTOS.

Nos gustaría agradecer a todos los actores, médicos, biólogos, enfermeras, médicos de salud pública, ingenieros y técnicos en ingeniería de la salud, así como a todos los actores locales y regionales, los equipos de *Santé Publique France* en la región y al Equipo CNR-L.

CONFLICTO DE INTERESES.

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con respecto al contenido del artículo.

FUENTE.

http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/4/2020_4_3.html

REFERENCIAS.

- ¹ Campèse C. Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2017. Saint-Maurice: Santé publique France. [Internet]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/legionellose/articles/bilan-des-cas-de-legionellose-survenus-en-france-en-2017>
- ² European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Stockholm: ECDC; 2019. [Internet]. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=519&FixDataset=0>
- ³ Ricketts KD, Charlett A, Gelb D, Lane C, Lee JV, Joseph CA. Weather patterns and Legionnaires' disease: a meteorological study. *Epidemiol Infect.* 2009;137(7):1003-12.
- ⁴ 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.
- ⁵ Beaute 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.
- ⁶ Halsby KD, Joseph CA, Lee JV, Wilkinson P. The relationship between meteorological variables and sporadic cases of Legionnaires' disease in residents of England and Wales. *Epidemiol Infect.* 2014;142(11):2352-9.
- ⁷ Pelat C, Campèse C, Lévy-Bruhl D, Che D. Spatiotemporal disparities of Legionnaires' disease incidence in France: what part does climate play? ESCMID Study Group for *Legionella* Infections (ESGLI) Conference. Lyon, France. 28-30 August 2018.

CITACIÓN DEL ARTÍCULO.

Campèse C, Descours G, Bernard-Stoecklin S, Beraud L, Maine C, Ranc AG, *et al.* La légionellose en France : importante augmentation du nombre de cas en 2018. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(4):89-95. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/4/2020_4_3.html