

Legionella pneumophila serogrupo 1

Miguel Sabrià

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Desde su primera descripción en 1976¹, la enfermedad del legionario se ha asociado a brotes tanto comunitarios como nosocomiales. El impacto mediático de brotes como los de Filadelfia, Holanda, Murcia o Mataró, entre otros muchos, ha llevado a pensar que esta asociación era lo más frecuente. En muy pocos hospitales, hasta fechas recientes, se pensaba en esta etiología ante neumonías de adquisición comunitaria (NAC) o nosocomiales, fuera del contexto epidemiológico de un brote. En muy pocos centros de atención primaria existe la disponibilidad de efectuar el test de *Legionella* ante cuadros febriles de vías respiratorias, con o sin condensación alveolar. De ahí que la forma esporádica de la enfermedad, hoy por hoy, esté todavía muy infravalorada. Si consideramos, por otra parte, que los casos esporádicos de enfermedad del legionario suelen ser, en ocasiones, el detonante de brotes de magnitud impredecible se entiende de la importancia de insistir en su diagnóstico.

La serie de Benito et al², publicada en este número, con 97 casos diagnosticados en un período de 57 meses nos reafirma en estos comentarios, habida cuenta, por otra parte, que sólo 15 de los enfermos se adscribieron a brotes. Los autores señalan una incidencia en su comunidad de 5,7/100.000 habitantes –muy alta si consideramos la media europea–³ y la atribuyen al hecho de se trata de una enfermedad de declaración obligatoria desde 1997 y de la disponibilidad generalizada del test del antígeno urinario de *Legionella* en sus hospitales. Coincidimos plenamente con estas afirmaciones. La incidencia de la enfermedad del legionario en Cataluña ha mostrado una tendencia ascendente en los últimos años, pasando de una tasa de 0,2 en 1992 a 3,7 y 3,5 casos por 100.000 habitantes en 1999 y 2000⁴. En esta comunidad, la enfermedad es de declaración obligatoria desde el año 1987, se empezó a utilizar la prueba del antígeno de orina en 1995⁵ y existe una elevada concienciación del colectivo médico por esta enfermedad. Compárense estos datos con los de Latvia, Estonia o Letonia donde la incidencia de la enfermedad fue cero en 1999³ o con los del Reino Unido (210 casos declarados en 1999, 70 de ellos atribuidos a viajes)⁶ o Estados Unidos (300 casos/año de media en los últimos años)⁷. En estos dos últimos países la enfermedad no es de declaración obligatoria. Se entiende así que la disponibilidad de técnicas diagnósticas y la necesidad de que la enfermedad sea de declaración obligatoria son las premisas fundamentales para diagnosticar la enfermedad

y para conocer el alcance real de esta problemática en una determinada comunidad. Aun así, esta incidencia continuará siendo infravalorada. Aproximadamente el 30% de las neumonías por *Legionella* están causadas por especies distintas a *pneumophila* o serogrupos 2-14⁸, variedades que el test del antígeno urinario de *Legionella* no detecta. Este hecho, unido al de que *Legionella* causa probablemente cuadros respiratorios banales, en los que ni se piensa en esta entidad ni se aplican pruebas diagnósticas para ello, justifican la anterior afirmación.

Que la neumonía por *Legionella* es frecuente lo confirman, por otra parte, las series más recientes, especialmente aquellas que aplican, cultivo, antigenuria y serología a *Legionella*, y en donde la prevalencia de la infección por este microorganismo oscila entre el 6 y el 13%, ocupando la segunda o tercera posición dentro de las causas de NAC bacterianas estudiadas en el ámbito hospitalario^{9,10}.

La enfermedad del legionario, como la mayoría de neumonías, incide fundamentalmente en individuos ancianos o con enfermedades de base. Sin embargo, es frecuente observar que muchos enfermos no superan los 60 años de edad y que el único antecedente de interés que se recoge es el hábito tabáquico. En la serie de Benito, el 50,5% de los enfermos no presentaban enfermedades subyacentes, el 77,3% eran fumadores y la edad media fue de 53 años. El hábito tabáquico constituye, en la NAC por *Legionella*, uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de series de NAC causadas por *Legionella* incluyen este dato¹¹⁻¹⁵. En un estudio caso-control, las variables independientes asociadas al riesgo de desarrollar la enfermedad del legionario fueron: beber agua de pozo, reparaciones recientes en la red de suministro de agua y el hábito tabáquico¹⁶. El deterioro de la mucosa respiratoria y la alteración de los cilios causada por el tabaco dificulta la erradicación de *Legionella* del árbol bronquial y facilita su entrada en los macrófagos alveolares. La replicación en ellos, la lisis macrófagica posterior y la reincorporación a otros macrófagos extiende el proceso a límites que variarán según el estado inmunitario del individuo.

Desde el punto de vista clínico es muy difícil distinguir la neumonía por *Legionella* de otras neumonías. Los datos de la serie de Benito et al, aun cuando no son comparativos, podrían corresponderse a los propios de cualquier otra etiología bacteriana. Varios autores han incidido en esta temática, tanto en el ámbito nosocomial como comunitario^{17,18}. En nuestra experiencia las variables más significativas asociadas a la enfermedad del legionario son la confusión, la cefalea, las diarreas, la hiponatremia y la elevación de la creatinina¹⁴. Esta última, que como señalan Benito et al puede ser causa ocasional de rhabdomiólisis grave, es muy frecuente en la

Correspondencia: Dr. M. Sabrià.
Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: msabria@ns.hugtip.scs.es

Manuscrito recibido el 30-06-2003; aceptado el 03-07-2003.

enfermedad del legionario y debe solicitarse sistemáticamente en el área de urgencias dado su valor discriminativo. Por otra parte, la estrategia diagnóstica propuesta por Cunha en 1998¹⁹, basada en una escala de puntuación sindrómica, llega a alcanzar una buena sensibilidad (78%) pero una especificidad muy baja (65%)²⁰. Nosotros creemos que debe huirse de algoritmos complicados, nunca definitivos, y aplicar el sentido común. El “olor” a *Legionella* debe percibirse frente a un contexto epidemiológico adecuado, presencia de cefalea, confusión, hiponatremia y creatininasas elevadas y/o neumonía grave. Una historia de tabaquismo, ausencia de respuesta a betalactámicos, y un esputo con neutrófilos y escasos microorganismos eleva todavía más la sospecha. Y si el individuo es menor de 60 años y no posee antecedentes patológicos de gran interés, el riesgo de equivocarse será mínimo. En todos estos casos es obligado realizar una prueba diagnóstica y/o iniciar tratamiento empírico cubriendo esta posibilidad.

La enfermedad del legionario es una causa de neumonía comunitaria grave²¹⁻²⁴. En nuestra experiencia cerca del 50% de los pacientes con NAC por *Legionella* presentan a su ingreso una presión parcial de oxígeno (PO₂) inferior a 60 mmHg⁹. En la serie de Benito et al esta cifra fue discretamente más baja (33%); sin embargo, la cifra de enfermos que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (37,1%) nos parece extraordinariamente alta (aun cuando desconocemos los criterios de ingreso en la UCI que aplicaron los autores). Existe por otra parte una tendencia general a seleccionar enfermos para testar *Legionella* en función de la gravedad de la neumonía. Aun cuando los autores señalan que en su centro se realiza actualmente antigenuria a la mayoría de los enfermos con NAC, el carácter retrospectivo del estudio tal vez haya podido sesgar esta cifra.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la recuperación del microorganismo de las secreciones respiratorias. El medio recomendado es el BCYE- α suplementado con polimixina B, anisomicina y cefamandol. Con el fin de optimizar la recuperación de *Legionella* se recomienda el uso de más de un medio. Los medios conteniendo vancomicina deben ser prioritarios cuando se sospecha *L. micdadei*, puesto que el cefamandol inhibe esta especie²⁵. Aun cuando se dice que la calidad del esputo no se correlaciona necesariamente con la recuperación de *Legionella*, un esputo de buena calidad o una muestra respiratoria baja, se sigue, según nuestra experiencia, de mejores resultados. Nos sorprende más el escaso número de cultivos en BCYE practicados en la serie de Benito que la baja rentabilidad obtenida. El cultivo de esputo en medios selectivos para *Legionella* debería practicarse en nuestra opinión ante todo enfermo con neumonía y, de forma obligada –con insistencia– en aquellos diagnosticados de legionelosis a través de una prueba rápida de orina. La investigación ulterior del foco responsable sólo será posible si contamos con una muestra clínica positiva y podemos confrontar las cepas ambientales con aquella mediante estudios de ADN cromosómico.

El diagnóstico de legionelosis mediante el uso del test urinario es muy útil. El antígeno aparece muy pronto durante la enfermedad y desaparece habitualmente a los 2 meses, aun cuando su excreción puede prolongarse en

pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor²⁶. Su principal limitación es la de que sólo detecta *L. pneumophila* serogrupo 1. En la actualidad, existen distintos kits comerciales: Binax (*Legionella* Urinary Antigen, Binax, Portland, USA), Biotest (Biotest AG, Dreieich, Germany) y Bartels (Bartels EIA *Legionella* Urinary Antigen, Intracel, Issaquah, Washington, USA). Todos ellos muestran una excelente sensibilidad y especificidad. Su espectro ampliado a otras especies o serogrupos es discutible y, en todo caso, la sensibilidad en estos casos es mucho menor²⁵.

Aun cuando muchos autores señalan –y entre ellos nosotros–²⁷ que la mortalidad de la neumonía por *Legionella* esta estrechamente relacionada con el retraso en el tratamiento, esto no deja de ser una obviedad. La mayoría de enfermedades que se diagnostican y tratan tardíamente evolucionan peor. Así como resaltábamos la importancia del tabaco en la adquisición de la NAC por *Legionella*, el pronóstico de esta enfermedad viene condicionado fundamentalmente por la situación de inmunocompromiso previo del individuo²⁸. Una mortalidad del 12,5%, como se recoge en la serie de Benito, no deja de ser elevada al tratarse de neumonías por *Legionella* adquiridas en la comunidad. Sin embargo, la mortalidad en las series que recogen fundamentalmente casos esporádicos continúa siendo alta, lo cual contrasta con la baja mortalidad observada en los brotes más recientes (< 5%) donde el contexto epidemiológico condiciona una demanda de asistencia rápida, y un diagnóstico y tratamiento más precoces.

Estamos convencidos de que la mortalidad de la NAC causada por *Legionella* deberá situarse en un futuro por debajo del 5%. Ello se conseguirá, al igual que la disminución en la magnitud de los brotes, cuando se sigan premisas tan simples como las de investigar sistemáticamente *Legionella* ante toda neumonía de la comunidad. La disponibilidad de un test rápido y de antibióticos eficaces –y disponemos de ambos– son armas fundamentales para combatir esta enfermedad y alcanzar estos objetivos. La declaración urgente a las autoridades sanitarias debe seguirse de una encuesta epidemiológica sistemática, de una acotación del área donde se ubica el probable foco, de muestreos a nivel de las instalaciones presuntamente implicadas y del análisis comparativos mediante ADN cromosómico de las cepas ambientales y clínicas. Como se ha dicho antes, un caso esporádico de legionelosis puede ser el detonante de un brote de dimensiones incalculables, de morbimortalidad imprescindibles y de un coste económico tremendamente elevado.

Bibliografía

- Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: Description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97.
- Benito JR, Montejo M, Cancelo L, Zalacain R, López L, Fernández J, et al. Neumonía comunitaria por *Legionella pneumophila* serogrupo 1. Estudio de 97 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:394-400.
- Josep C. Surveillance of Legionnaires' disease in Europe. En: Marre R, Kwaik YA, Bartlett C, Cianciotto N, Fields BS, Frosh M, editors. *Legionella*. Washington: ASM Press, 2002:311-7.

4. Carmona G, Cardenaosa N, Domínguez A, Salleras L. Epidemiología descriptiva de la legionelosis. Cataluña 1997-2000. Med Clin (Barc) 2002; 119(Supl 2):25-8.
5. Domínguez JA, Manterola JM, Blavia R, Sopena N, Belda FJ, Padilla E, et al. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and urine concentrated by selective ultrafiltration. J Clin Microbiol 1996;34:2334-6.
6. Anónimo. Public Health Laboratory Service. Legionnaires' disease cases. England and Wales residents, nosocomial, travel and community acquired 1980-1999. <http://www.phls.co.uk/facts/Legionella/leginNosTravCom.htm>
7. Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: Declining mortality and new patterns of diagnosis. Clin Infect Dis 2002;35:1039-46.
8. Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schousboe M, Widmer A, et al. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: An international collaborative survey. J Infect Dis 2002;186:127-8.
9. Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Manterola JM, Matas L, Domínguez J, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:852-8.
10. Vergis EN, Indorf A, File TM, Phillips J, Bates J, Tan J, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. Arch Intern Med 2000;160: 1294-300.
11. Helms RD. Legionnaires' disease. Aspects of nosocomial infection. Am J Med 1984;76:657-63.
12. Pedro-Botet ML, Sabrià M, Haro M, Rubio C, Giménez G, Sopena N, et al. Nosocomial and community-acquired *Legionella* pneumonia: clinical comparative analysis. Eur Respir J 1995;8:1929-33.
13. Ruiz M, Ewing S, Marcios MA, Martínez J, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia. Impact of age, comorbidity and severity. Am J Respiratory and Critical Care Med 1999;160:397-405.
14. Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Domínguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella* pneumonia and other community-acquired pneumonias. Chest 1998;113:1195-200.
15. Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J, Brown A, McDearman S, Magnussen M. Legionnaires' disease: New clinical perspective from a prospective pneumonia study. Am J Med 1982;73:357-61.
16. Straus WL, Plouffe JF, File TM Jr, Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ, et al. Ohio Legionnaires Disease Group. Arch Intern Med 1996;156:1685-92.
17. Granados A, Podzameczer D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: Similarities and differences on presentation. Eur Respir J 1989;2:130-4.
18. Roig J, Aguilar X, Ruiz J, Domingo C, Mesalles E, Manterola J, et al. Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial-acquired pneumonias. Chest 1991;99:344-50.
19. Cunha BA. Clinical features of legionnaires' disease. Semin Respir Infect 1998;13:116-27.
20. Gupta SK, Imperiale TF, Sarosi GA. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify *Legionella* pneumonia. Chest 2001;120:1064-71.
21. Torres A, Serra-Batilles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. Am Rev Respir Dis 1991;144:312-8.
22. Pachón J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. Am Rev Respir Dis 1990;142:369-73.
23. Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Ferrer A, Martínez Vázquez JM. *Legionella pneumophila*. A cause of severe community-acquired pneumonia. Chest 1991;100:1007-11.
24. Álvarez-Sánchez B, Álvarez-Lerma F, Jordá R, Serra J, López Cambra MJ, Sandar MD. Prognostic factors and etiology in patients with severe community-acquired pneumonia admitted at the ICU. Spanish multicenter study. Study Group on Severe Community-Acquired Pneumonia in Spain. Med Clin (Barc) 1998;111:650-4.
25. Sabria M, Yu VL. Hospital-acquired legionellosis: Solutions for a preventable infection. The Lancet Infectious Diseases 2002;2:368-73.
26. Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML, Reynaga E, García-Núñez M, Domínguez J, Matas L. Factors related to persistence of legionella urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:845-8.
27. Roig J, Sabria M, Pedro-Botet ML. *Legionella* spp.: Community acquired and nosocomial infections. Curr Opin Infect Dis 2003;16:145-51.
28. Pedro-Botet ML, Sabria-Leal M, Sopena N, Manterola JM, Morera J, Blavia R, et al. Role of immunosuppression in the evolution of Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 1998;26:14-9.