

# Neumonía comunitaria por *Legionella pneumophila* serogrupo 1. Estudio de 97 casos

José Ramón Benito<sup>a</sup>, José Miguel Montejó<sup>b</sup>, Laura Cancelo<sup>c</sup>, Rafael Zalacaín<sup>c</sup>, Leyre López<sup>d</sup>, Joaquín Fernández Gil de Pareja<sup>e</sup>, Eva Alonso<sup>f</sup> y Javier Oñate<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Urgencias Generales, <sup>b</sup>Enfermedades Infecciosas, <sup>c</sup>Neumología, <sup>d</sup>Microbiología y <sup>e</sup>Medicina Intensiva. Hospital de Cruces. Baracaldo. <sup>f</sup>Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la Subdirección de Sanidad de Bizkaia. Bizkaia. España.

**INTRODUCCIÓN.** *Legionella pneumophila* es la responsable del 5 al 12% de las neumonías extrahospitalarias esporádicas, aunque estas tasas están cambiando con los nuevos métodos diagnósticos.

**MÉTODOS.** Estudio retrospectivo de los enfermos adultos diagnosticados de neumonía comunitaria por *Legionella pneumophila* ingresados entre 1997 y 2001. Criterios diagnósticos: presencia de antígeno urinario de *Legionella* serogrupo 1 o seroconversión con radiología de tórax compatible con neumonía.

**RESULTADOS.** Ingresaron 97 pacientes. Noventa casos (92,8%) fueron comunitarios y 7 (7,2%) asociados a viaje. En 82 casos (84,5%) la presentación fue esporádica.

Fumaban 75 pacientes (77,3%). Los síntomas más relevantes fueron fiebre 91 pacientes (93,8%) y tos 67 (68,1%). Cinco pacientes (5,2%) registraron cifras de creatinofosfocinasa superior a 5 veces su valor basal (en dos > 100 veces), cuatro de los cuales presentaron fracaso renal agudo. El antígeno urinario fue positivo en todos los casos, observándose seroconversión en 23/42 pacientes (54,8%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de eritromicina o claritromicina en monoterapia o en combinación con rifampicina. Presentaron fracaso renal agudo 19 (19,6%) y precisaron ventilación mecánica 22 (22,7%). Fallecieron 12 pacientes (12,5%). Los factores pronósticos independientes con influencia en la mortalidad han sido la frecuencia respiratoria > 30 resp./min, urea < 60 mg/dl y PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg. Se ha observado una asociación lineal significativa entre la escala del índice de severidad y la presencia de complicaciones o la mortalidad.

**CONCLUSIONES.** La determinación del antígeno de *Legionella* ha permitido un aumento del número de casos, consiguiendo además un diagnóstico y tratamiento precoces. La mortalidad ha sido elevada, siendo la escala del índice de severidad un marcador de la presencia de complicaciones o de mortalidad.

**Palabras clave:** Infecciones adquiridas en la comunidad. Neumonía. *Legionella pneumophila*. Rabdomiólisis. Eritromicina. Claritromicina. Rifampicina.

Community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1. Study of 97 cases

**INTRODUCTION.** *Legionella pneumophila* is the causal agent of 5% to 12% of sporadic community-acquired pneumonia cases, though rates are changing with the use of new diagnostic methods.

**METHODS.** This is a retrospective study of all patients admitted to our hospital with community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* between 1997 and 2001. Diagnostic criteria included either a positive *Legionella* serogroup 1 urinary antigen test or seroconversion and a chest radiograph consistent with pneumonia.

**RESULTS.** A total of 97 patients were studied. Ninety cases (92.8%) were community-acquired and 7 (7.2%) were associated with travelling. In 82 cases (84.5%) the presentation was sporadic. Seventy-five patients were smokers (77.3%). The most common symptoms were fever in 91 patients (93.8%) and cough in 67 (68.1%). In five patients (5.2%) creatine phosphokinase concentrations were over 5 times their baseline values (in two over 100 times); four of these patients presented acute renal failure. Seroconversion was observed in 23/42 patients (54.8%). There were no statistically significant differences between the administration of erythromycin or clarithromycin in monotherapy, or in combination with rifampin. Nineteen patients (19.6%) presented acute renal failure and mechanical ventilation was necessary in 22 (22.7%). Twelve patients died (12.5%). Independent prognostic factors associated with death included respiratory rate > 30 breaths/min, urea > 60 mg/dL and PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg. A significant linear association was found between severity scale scores and the presence of complications or mortality.

**CONCLUSION.** The *Legionella* urinary antigen test permits early diagnosis and treatment of this disease. The severity scale is an indicator of complications or death.

**Key words:** Community-acquired infections. Pneumonia. *Legionella pneumophila*. Rhabdomyolysis. Erythromycin. Clarithromycin. Rifampin.

Correspondencia: Dr. J.R. Benito.  
Servicio de Urgencias Generales. Hospital De Cruces.  
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Bizkaia. España.  
Correo electrónico: jrbenito@hcr.u.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 9-09-2002; aceptado el 28-03-2003.

## Introducción

La neumonía por *Legionella* o enfermedad del legionario fue descrita por primera vez en 1977<sup>1</sup>, debido a un brote de neumonía acaecida en 1976 durante la celebración de una convención nacional americana de ex legionarios en un hotel de Filadelfia.

La infección debida a esta bacteria está muy extendida en todo el mundo. Los diferentes estudios realizados indican que entre un 5 y un 12%<sup>2</sup> de las neumonías extrahospitalarias esporádicas están causadas por esta bacteria, con variaciones estacionales y geográficas, aunque estas tasas están cambiando con los nuevos métodos diagnósticos. Se han identificado 42 especies de *Legionella*, pero el agente causal del 85% de las neumonías es *L. pneumophila*, de la que se conocen 15 serogrupos, donde el serogrupo 1 es responsable de más del 80% de las infecciones<sup>3</sup>.

En nuestro centro la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por *L. pneumophila* era excepcional hasta 1997, con una casuística que representaba ente el 1 y el 1,5% de las NAC que requerían ingreso<sup>4,5</sup>. Estos datos contrastaban con los observados en otras zonas del país<sup>6,7</sup>. A partir de dicho año 1997 se observó un notable incremento de casos de NAC con diagnóstico de *L. pneumophila*, que coincidió con la instauración de la detección de antígeno *L. pneumophila* serogrupo 1 en orina como método principal de diagnóstico. De este modo, hemos alcanzado una proporción de casos similar o incluso superior a las descritas en series españolas recientemente publicadas<sup>8,9</sup>.

Dado este incremento en el número de casos nos hemos planteado realizar este estudio con el objetivo de describir las características demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y evolutivas, y valorar los factores pronósticos de los pacientes diagnosticados de NAC por *L. pneumophila* en los últimos 5 años.

## Métodos

### Pacientes

Se han estudiado de manera retrospectiva todos los enfermos adultos diagnosticados de NAC por *L. pneumophila* ingresados en nuestro hospital entre el 1 de enero de 1997 y el 30 de enero de 2001. El Hospital de Cruces es un centro terciario de 900 camas, con una población de referencia de 450.000 personas, aproximadamente. Los criterios de exclusión han sido: edad inferior a los 14 años y la neumonía nosocomial.

Hemos considerado diagnóstico de NAC por *L. pneumophila* la presencia de uno o varios de los siguientes criterios en pacientes con sintomatología y radiología compatible con neumonía:

1. Antígeno urinario para *L. pneumophila* serogrupo 1 positivo.
2. Seroconversión o un título único de IgG  $\geq 1/256$ .
3. Aislamiento de la bacteria en una muestra biológica.

La muestra de orina se obtuvo en la fase aguda de la enfermedad, y la determinación del antígeno se realizó mediante técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA) de Binax (*Legionella* Urinary Antigen, Binax, Portland, USA). Las muestras de suero se estudiaron mediante inmunofluorescencia indirecta (*L. pneumophila* serogrupos 1 a 6, MARDX). Se definió seroconversión por un aumento de 4 veces el número de IgG, con un título final, tras 6 semanas de la primera muestra, de IgG  $\geq 1/128$ . El aislamiento de la bacteria se realizó

mediante cultivo en medios específicos de muestras procedentes de cepillado bronquial bacteriológico o lavado broncoalveolar.

Como rutina diagnóstica en nuestro centro a la gran mayoría de los pacientes que ingresan por una NAC se les practica hemocultivos y detección del antígeno de *L. pneumophila* en orina. En aquellos en que el antígeno de *L. pneumophila* en orina es positivo, se les practica análisis serológico, en función del criterio del médico responsable del paciente, repitiendo en estos casos la segunda muestra a las 6 semanas. En algunos casos que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI), se practica cepillado bronquial bacteriológico mediante catéter telescópico y más excepcionalmente lavado broncoalveolar, siempre según criterio del médico del paciente.

De todos los pacientes se recogieron datos epidemiológicos y factores de riesgo, datos clínicos, analíticos y radiológicos en todos los casos, así como el tratamiento antibiótico administrado y la evolución de los pacientes, mediante revisión de sus historias clínicas.

### Variables estudiadas

Se han analizado las siguientes variables:

1. Demográficas: edad, sexo.
2. Factores de riesgo: hábito tabáquico, consumo de alcohol, enfermedad de base, incluyendo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, insuficiencia cardíaca, cirrosis, accidente cerebrovascular (ACV), neoplasia sólida o hematológica, enfermedad renal.
3. Datos epidemiológicos: interno en residencia de ancianos, viaje reciente, brote.
4. Datos clínicos: duración de los síntomas antes del diagnóstico, antibioterapia previa al ingreso, fiebre, sintomatología respiratoria (disnea, tos, expectoración, hemoptisis, dolor torácico), sintomatología digestiva (dolor abdominal, vómitos, diarrea), clínica neurológica (cefalea, encefalopatía), mialgias, artralgias.
5. Exploración: temperatura, presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca.
6. Analítica general: recuento de leucocitos, hematócrito, plaquetas, sodio, transaminasa glutámicooxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina, urea, creatinina, glucosa, creatinofosforinasa, presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) (aire ambiente), pH arterial.
7. Presentación radiológica: tipo de infiltrado, alveolar o intersticial, unilobular o multilobular, unilateral o bilateral, presencia de derrame pleural, cavitación.
8. Evolución: curación o fallecimiento, necesidad de ventilación mecánica, fracaso renal, necesidad de hemodiálisis, shock e ingreso en UCI.
9. Tratamiento antibiótico administrado. Se hizo una valoración de la gravedad de los pacientes según el índice de severidad descrito por Fine et al<sup>10</sup>.

Definición de variables: un paciente fue considerado fumador si había fumado 20 o más cigarrillos al día durante el último año. Consumo de alcohol se definió como ingesta de > 80 g de alcohol al día durante el mismo período. El fracaso renal se consideró como deterioro de la función renal, con niveles de creatinina en plasma > 2,5 mg/dl. Se definió shock como una presión sistólica < 90 mmHg, que requirió la administración de fármacos vasopresores por más de 4 h, gasto urinario < 20 ml/h por más de 4 h, o gasto total urinario < 80 ml/h durante el mismo período. Se consideró complicación durante la evolución la presencia de uno o varios de los siguientes eventos: ventilación mecánica, shock o fracaso renal.

### Métodos estadísticos

El análisis estadístico se ha realizado con SPSS para Windows. Se ha aplicado el test de Kolmogorov-Smirnov para el estudio de la distribución normal de las variables. Se ha realizado análisis univariante de todas las variables descritas anteriormente en relación

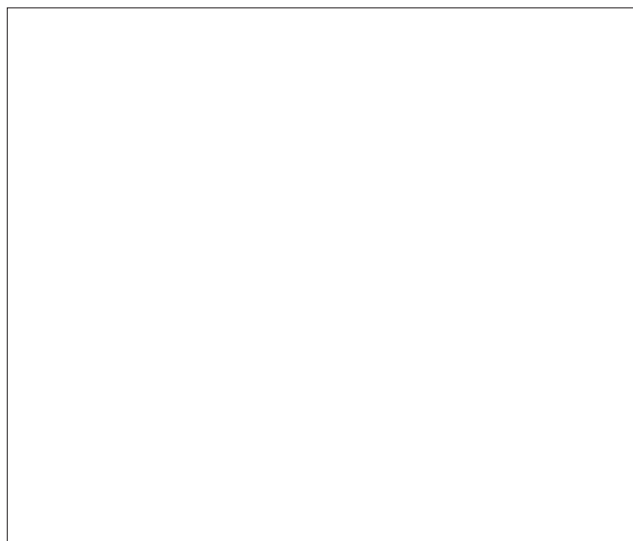


Figura 1. Distribución del número de casos por meses del año.

TABLA 1. Datos epidemiológicos y factores de riesgo

|                                   | Número de pacientes (%) |
|-----------------------------------|-------------------------|
| <i>Datos epidemiológicos</i>      |                         |
| Interno en residencia de ancianos | 1 (1)                   |
| Viaje reciente                    | 7 (7,2)                 |
| Brote                             | 15 (15,5)               |
| <i>Factores de riesgo</i>         |                         |
| Fumador                           | 75 (77,3)               |
| Consumo de alcohol                | 50 (51,5)               |
| Enfermedad de base                | 48 (49,5)               |
| Diabetes                          | 16 (16,5)               |
| EPOC                              | 14 (14,4)               |
| Insuficiencia cardíaca            | 12 (12,4)               |
| Neoplasia hematológica            | 4 (4,1)                 |
| Cirrosis                          | 2 (2,1)                 |
| ACV                               | 2 (2,1)                 |
| Neoplasia sólida                  | 1 (1)                   |
| Enfermedad renal                  | 1 (1)                   |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV: accidente cerebrovascular.

TABLA 2. Datos clínicos al ingreso

| Datos clínicos  | Número de pacientes (%) |
|-----------------|-------------------------|
| Fiebre          | 91 (93,8)               |
| Tos             | 67 (69,1)               |
| Disnea          | 47 (48,5)               |
| Expectoración   | 40 (41,2)               |
| Dolor torácico  | 35 (36,1)               |
| Mialgias        | 26 (26,8)               |
| Diarrea         | 25 (25,8)               |
| Cefalea         | 22 (22,7)               |
| Vómitos         | 11 (11,3)               |
| Artralgias      | 10 (10,3)               |
| Dolor abdominal | 9 (9,3)                 |
| Hemoptisis      | 8 (8,2)                 |
| Encefalopatía   | 8 (8,2)                 |

a la presencia de complicaciones o muerte. Para el estudio comparativo se ha utilizado la *t* de Student para las variables cuantitativas, y las tablas de contingencia y la chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas. En todos los casos se ha considerado significativo un valor de  $p < 0,05$ . Aquellas variables significativas en el estudio univariante como predictoras de mortalidad, así como las predictoras de complicaciones, fueron analizadas mediante un estudio multivariante de regresión logística.

## Resultados

### Datos demográficos, epidemiológicos y factores de riesgo

El grupo de pacientes lo componen 87 varones y 10 mujeres, con una edad media de 53 años (desviación estándar [DE], 14 años). Según el ámbito de aparición, 90 casos (92,8%) fueron comunitarios y 7 (7,2%) asociados a viaje. En 82 casos (84,5%) la presentación fue esporádica y en 15 (15,5%) adscritos a diferentes brotes, de los cuales el más numeroso correspondió a uno relacionado con una bañera de hidromasaje de uso compartido, que afectó a 7 pacientes. En la figura 1 se muestra la distribución de los casos según los meses de aparición de la enfermedad, y en ella puede observarse que predomina la temporada estival.

Como se muestra en la tabla 1, 75 (77,3%) eran fumadores y 50 (51,5%) consumían alcohol de forma habitual. Casi la mitad de los enfermos (48; 49,5%) tenían alguna enfermedad de base, siendo las más frecuentes diabetes mellitus, broncopatía crónica, cardiopatía y enfermedad maligna hematológica. No hubo ningún caso de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ni receptores de trasplante.

### Clínica

Los pacientes presentaron una mediana de 5 días con síntomas antes del ingreso (rango intercuartil, 3 días). El 42,3% habían recibido antibioticoterapia antes del ingreso. El fármaco más frecuentemente utilizado fue amoxicilina-ácido clavulánico. Los datos clínicos más relevantes se muestran en la tabla 2, siendo la fiebre el dato más frecuente con 91 casos (93,8%) seguido por la tos con 67 casos (69,1%). Únicamente 8 pacientes (8,2%) mostraron datos de encefalopatía.

Se observó una temperatura superior a 40 °C en 17 pacientes (17,5%), inferior a 35 °C en 1 (1%) y entre 35-40 °C en 79 (81,5%). Trece pacientes (13,4%) tuvieron una frecuencia respiratoria de más de 30 respiraciones por minuto, cinco (5,2%) una frecuencia cardíaca > 125 lat./min, y sólo 1 caso tuvo una presión arterial sistólica < 90 mmHg.

### Datos de laboratorio

En la tabla 3 se muestran los datos analíticos más relevantes. Cinco pacientes registraron cifras de creatinfosfocinasa superior a 5 veces su valor basal, aunque únicamente en dos era superior a 100 veces los valores normales.

### Datos radiográficos

La radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar en todos los casos, con afectación unilobular en 45 pacientes (46,4%) y multilobular en 52 casos (53,6%). La afectación

fue bilateral en 28 pacientes (28,9%). Se identificó derrame pleural en 13 casos (13,4%).

### Escala del índice de severidad

Con nuestros datos y según la escala del índice de severidad de las neumonías, tendríamos 26 pacientes de la clase I; 15 de la clase II; 21 de la III, 30 de la IV, y 5 de la V.

### Datos microbiológicos

El antígeno de *L. pneumophila* serogrupo I en orina fue positivo en los 97 pacientes. Se realizó estudio serológico con dos muestras en 42 casos (43,3%), observándose seroconversión en 23 (54,8%) de éstos, y 2 casos presentaban un título único  $\geq 1/256$ . No hubo ningún caso con análisis serológico positivo y detección del antígeno de orina negativo. El cultivo de *L. pneumophila* sólo fue positivo en 4 pacientes (4,1%), aunque nada más se realizó en 12 pacientes, que precisaron ventilación mecánica, y a los que se realizó una técnica invasiva, siendo positivo en 4 casos, 3 cepillados y 1 lavado broncoalveolar. Todos los hemocultivos fueron negativos y no se detectó ningún caso de coinfección con otros microorganismos.

### Tratamiento

Se administraron macrólidos en 88 casos, asociados o no a rifampicina: eritromicina en 12 (12,4%), eritromicina + rifampicina en 26 (26,8%), claritromicina en 17 (17,5%), y claritromicina + rifampicina en 25 (25,8%). En 8 casos, el tratamiento administrado fue macrólidos y levofloxacino, de forma secuencial. En los otros 9 pacientes se administró únicamente levofloxacino. Los pacientes tratados con eritromicina desarrollaron flebitis el 50%, frente al 57,5% de los que se trataron con claritromicina ( $p = NS$ ). De los pacientes tratados con levofloxacino, ninguno desarrolló flebitis.

### Evolución

De los 97 pacientes, la evolución fue favorable en 85 (87,5%), y fallecieron 12 (12,5%). La mediana de estancia hospitalaria fue de 9 días (rango intercuartil, 8,5 días). Ingresaron en UCI 35 pacientes (37,1%), 21 de los cuales lo hicieron desde el servicio de urgencias, y 22 (22,7%) requirieron ventilación mecánica. Otras complicaciones que se evaluaron fueron: fracaso renal, 19 (19,6%); de los que nueve requirieron hemodiálisis, y shock 15 (15,5%). De los 5 pacientes que presentaron cifras muy elevadas de creatinofosforasa, 4 (80%) presentaron fracaso renal agudo, tres precisaron hemodiálisis, y fallecieron tres (60%) de estos 5 enfermos.

TABLA 3. Datos analíticos al ingreso

| Datos analíticos                        | Número de pacientes (%) |
|---|-------------------------|
| Leucocitos                              |                         |
| < 5.000 cél./ $\mu$ l                   | 6 (6,2)                 |
| 5.000-12.000 cél./ $\mu$ l              | 48 (49,5)               |
| > 12.000 cél./ $\mu$ l                  | 43 (44,3)               |
| Hematocrito < 30%                       | 4 (4,1)                 |
| Sodio < 130 mEq/l                       | 27 (27,8)               |
| Transaminasa glutámicooxalacética (GOT) |                         |
| 41-80 U/l                               | 31 (32)                 |
| > 80 U/l                                | 24 (24,7)               |
| Transaminasa glutamicopirúvica (GPT)    |                         |
| 41-80 U/l                               | 32 (33)                 |
| > 80 U/l                                | 25 (25,8)               |
| Fosfata alcalina > 280 U/l              | 28 (28,9)               |
| Glucosa > 250 mg/dl                     | 12 (12,4)               |
| Urea > 60 mg/dl                         | 25 (25,8)               |
| Creatinina > 1,2 mg/dl                  | 43 (44,3)               |
| PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg              | 32 (33)                 |
| pH < 7,35                               | 4 (4,1)                 |

TABLA 4. Relación entre la clasificación de Fine y la presencia de complicaciones o muerte

| Clasificación de Fine | Número de pacientes | Complicaciones (n.º [%]) | Mortalidad (n.º [%]) |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|
| I                     | 26                  | 2 (7,7)                  | 0 (0)                |
| II                    | 15                  | 3 (20)                   | 0 (0)                |
| III                   | 21                  | 8 (38,1)                 | 1 (4,8)              |
| IV                    | 30                  | 13 (43,3)                | 8 (26,7)             |
| V                     | 5                   | 4 (80)                   | 3 (60)               |

Se ha estudiado la asociación entre la clasificación de los pacientes según la escala del índice de gravedad, y la presencia de complicaciones y la mortalidad, que se muestra en la tabla 4, observándose que ningún paciente de las clases I y II falleció, aunque sí presentaron complicaciones el 7,7 y 20%, respectivamente.

### Factores pronósticos

Como se demuestra en la tabla 5, de las cinco variables con influencia en la presencia de complicaciones que resultaron del análisis univariante únicamente dos, la frecuencia respiratoria > 30 resp./min y la urea > 60 mg/dl, se mostraron como factores pronósticos independientes en el análisis multivariante. El emplear un macrólido (eritromicina o claritromicina) o

TABLA 5. Análisis univariante y multivariante de factores pronósticos que influyeron en la presencia de complicaciones

|                            | Análisis univariante |      |          | Análisis multivariante |      |          |
|----------------------------|----------------------|------|----------|------------------------|------|----------|
|                            | p                    | RR   | IC 95%   | p                      | OR   | IC 95%   |
| FR > 30 resp./min          | 0,000                | 11,2 | 2,6-47,2 | 0,002                  | 16,8 | 2,9-97,0 |
| PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg | 0,033                | 1,9  | 1,1-3,3  |                        |      |          |
| Urea > 60 mg/dl            | 0,004                | 2,8  | 1,5-5,5  | 0,004                  | 5,8  | 1,8-19,0 |
| Creatinina > 1,2 mg/dl     | 0,038                | 1,6  | 1,1-2,5  |                        |      |          |
| FC > 125 lat./min          | 0,003                | 3,68 |          |                        |      |          |

FR: frecuencia respiratoria; PaO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno; FC: frecuencia cardíaca; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio exp $\beta$ ; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.



TABLA 6. Análisis univariante y multivariante de factores pronósticos que influyeron en la mortalidad

|                            | Análisis univariante |     |          | Análisis multivariante |      |           |
|----------------------------|----------------------|-----|----------|------------------------|------|-----------|
|                            | P                    | RR  | IC 95%   | P                      | OR   | IC 95%    |
| FR > 30 resp./min          | 0,001                | 5,4 | 2,2-13,4 | 0,020                  | 8,9  | 1,4-56,4  |
| PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg | 0,004                | 2,6 | 1,6-4,2  | 0,029                  | 7,4  | 1,2-44,2  |
| Urea > 60 mg/dl            | 0,002                | 3,3 | 1,8-6,0  | 0,002                  | 18,7 | 2,9-120,5 |
| Creatinina > 1,2 mg/dl     | 0,048                | 1,9 | 1,2      | —                      | 2,8  |           |
| Leucocitos < 5.000 c/μl    | 0,024                | 7,1 | 1,6-31,2 |                        |      |           |

FR: frecuencia respiratoria; PaO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno; FC: frecuencia cardíaca; RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio* expβ; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

levofloxacin en monoterapia o la asociación de un macrólido con rifampicina no influyó en la presencia de complicaciones.

Los factores asociados con mortalidad en el análisis univariante se muestran en la tabla 6, así como los factores pronósticos independientes en el análisis multivariante: frecuencia respiratoria > 30 resp./min, urea > 60 mg/dl y PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg. El empleo de uno u otro tratamiento en monoterapia o asociado a rifampicina no tuvo influencia en la mortalidad. La prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel puso de manifiesto una asociación lineal significativa entre la escala del índice de severidad y la presencia de complicaciones o la mortalidad.

## Discusión

La incidencia media de enfermedad por *Legionella* en los países europeos en 1999 fue de 0,54/100.000 habitantes. En Bizkaia en los últimos años se ha producido un importante incremento en la incidencia de neumonía por *L. pneumophila*, pasando de 1,27/100.000 habitantes en 1997 a 5,7/100.000 habitantes en 2001. En nuestra Comunidad Autónoma la declaración de la enfermedad es obligatoria desde 1997, y la prueba de antígeno en orina está disponible desde ese mismo año, por lo que se realiza en la mayoría de los casos de neumonía adquirida en la comunidad que acuden al servicio de urgencias, lo cual explicaría el aumento del diagnóstico de NAC por *L. pneumophila*.

En nuestra serie, la mayoría de los casos (84%) fueron esporádicos, que es lo que ocurre con frecuencia en los casos descritos en otros estudios<sup>11</sup> y únicamente en 15 casos (16%) se englobaron en pequeños brotes, destacando por su originalidad el que afectó a 7 pacientes, que utilizaron una bañera de hidromasaje de uso compartido. Hubo un predominio de casos en época estival, lo que iría ligado a la mayor actividad de las torres de refrigeración en esa época, sistemas que están relacionados con el lugar de origen de la bacteria.

Es bien conocido que el hábito tabáquico es un factor predisponente para adquirir la enfermedad. Recientemente se ha demostrado que los receptores nicotínicos están involucrados en la función inmunitaria de los macrófagos, aumentando el riesgo de infección por *Legionella*<sup>12</sup>, lo que explicaría el alto índice de fumadores (77%) de nuestra serie.

En este estudio el 49,5% de los pacientes tenían una enfermedad de base, porcentaje similar al de otras series publicadas<sup>13,14</sup>.

Clínicamente estas neumonías se caracterizan por un período de incubación de 2 a 10 días y cursan generalmente con fiebre elevada, mialgias, cefalea y escalofríos. La tos y el dolor torácico no suelen ser tan frecuentes, presentando disnea aquellos que están en estado grave. Desde el punto de vista del diagnóstico clínico diferencial no se ha descrito ningún síntoma o signo predominante<sup>15</sup>, aunque la cefalea y diarrea son más frecuentes en las neumonías por *L. pneumophila*<sup>13,14</sup>. Estos últimos dos datos los encontramos casi en la cuarta parte de nuestros casos y el resto de los datos clínicos de nuestros pacientes no orientaron hacia ninguna etiología desde el punto de vista clínico. Desde el punto de vista analítico, son pacientes que suelen tener elevadas las cifras de leucocitos y transaminasas, como lo demuestra el hecho de que más de la mitad de nuestros pacientes tuvieron elevadas las cifras de las pruebas hepáticas y un porcentaje algo inferior tuvo una cifra de leucocitos superior a 12.000.

Cerca de la mitad de nuestros casos se presentaron en el momento del ingreso con los parámetros de función renal alterados, y es que este tipo de alteración suele ser también frecuente en los casos de neumonía por *L. pneumophila*<sup>1</sup>. Salvo esta afectación renal, otras complicaciones extrapulmonares suelen ser infrecuentes. En nuestra serie, 5 casos tuvieron elevación de creatinofosfocinasa cinco veces su valor normal, pero sólo dos cumplían criterios de rhabdomiólisis<sup>16</sup>. En la literatura solamente se han descrito una docena de casos con criterios estrictos de rhabdomiólisis y alrededor de 100 casos con elevación de la creatinofosfocinasa superior a 5 veces su valor basal<sup>17-19</sup>. Sopena et al<sup>13</sup> encontraron que la elevación de esta enzima era la única variable significativa en el análisis multivariante en el diagnóstico diferencial con otras etiologías de NAC. La patogenia de la rhabdomiólisis es incierta, atribuyéndose a un factor capaz de producir lesión muscular o al efecto tóxico directo del microorganismo<sup>20</sup>. La etiología del fracaso renal no se conoce bien. Se barajan factores como la hipotensión, la administración de fármacos nefrotóxicos, presencia de rhabdomiólisis o por lesión directa del bacilo<sup>21</sup>. En nuestra serie, al igual que lo descrito en la literatura médica<sup>21</sup>, la presencia de rhabdomiólisis y fracaso renal agudo conllevó una muy mala evolución falleciendo el 60% de los pacientes, cifra cercana al 53% descrito previamente.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad por *Legionella* se basa en el aislamiento del microorganismo en muestras respiratorias, algo que se consigue en muy pocas ocasiones, como ha ocurrido en nuestra serie que sólo se consiguió en 4 casos (4,1%)<sup>22</sup>. Para el diagnóstico serológico, se requiere un incremento en el título de anticuerpos de 4 veces, entre los sueros tomados en la fase aguda y en la de convalecencia, que debe ser por lo menos tras 6 semanas. Este análisis serológico sólo tiene interés desde el punto de vista epidemiológico, pero no es útil para el clínico en el momento de valorar al paciente con una neumonía. Asimismo, en la actualidad, un título único de 1/256 es cuestionable como criterio de diagnóstico definitivo de neumonía por *L. pneumophila*<sup>22</sup>. Teniendo en cuenta estos criterios, nosotros sólo habríamos podido diagnosticar el 54,8% de los casos en que se practicó y el 23,7% del total de los casos. Según algunos autores<sup>23</sup> esto puede estar relacionado con el retraso o falta de respuesta de los anticuerpos. El gran avance diagnóstico de esta entidad ha sido la introducción de la técnica de detección del antígeno en orina de *L. pneumophila*, que es una prueba rápida y sencilla de realizar, con una muy buena sensibilidad del 80-90% y una especificidad cercana al 100%, lo cual permite un diagnóstico precoz con una alta fiabilidad<sup>24</sup>. Aunque sólo detecta el antígeno de *L. pneumophila* serogrupo 1, hay que destacar que este tipo es responsable de más del 80% de las enfermedades por *L. pneumophila*. En nuestra serie ha quedado demostrada su gran utilidad, ya que en todos los casos esta técnica fue positiva y no hubo ningún caso bien con cultivo positivo o con seroconversión en el que esta prueba urinaria fuese negativa. Por todo ello, creemos que en la actualidad es necesario que todos los hospitales puedan disponer de este método de diagnóstico precoz de neumonía.

Clásicamente, la eritromicina en particular, y posteriormente se han incluido los nuevos macrólidos como claritromicina y azitromicina, como los fármacos de elección en el tratamiento de la neumonía por *L. pneumophila*<sup>25</sup>. En nuestro centro, el macrólido utilizado durante muchos años fue eritromicina y posteriormente se está utilizando claritromicina. No encontramos diferencias significativas en cuanto a complicaciones y mortalidad entre los enfermos tratados con uno u otro macrólido, aunque la incidencia de flebitis fue superior con claritromicina. En nuestra serie, en 51 pacientes (52,5%) se les asoció rifampicina al macrólido, que es un fármaco que tiene una excelente actividad frente a *L. pneumophila*, y que clásicamente se ha utilizado en asociación en los casos graves<sup>26</sup>. En nuestra serie no se encontraron diferencias en cuanto a complicaciones y en cuanto a mortalidad, entre los tratados con monoterapia, bien uno de los dos macrólidos o bien levofloxacino, y los tratados con la asociación de rifampicina con uno de los dos macrólidos, lo cual indica que esta asociación no ofrece ventajas y sí puede añadir inconvenientes. Las fluorquinolonas han sido los antimicrobianos que han ofrecido mayor actividad *in vitro* y en modelos experimentales frente a *Legionella* y es por ello por lo que se pueden emplear en la actualidad como fármaco de elección<sup>27</sup>. En nuestra serie se han empleado todavía en pocos casos, no habiendo diferencias con respecto a los otros tratamientos en cuanto a

complicaciones y mortalidad, pero no produjeron flebitis en ningún caso y su posología es más cómoda.

En nuestra serie, la mortalidad fue del 12,5%, que es una cifra similar a la descrita en otras series<sup>28</sup>, pero notablemente superior al 5,7%, que se obtuvo en otro estudio realizado en nuestro centro sobre todas las NAC que ingresaron<sup>4</sup>. La mortalidad se dio fundamentalmente (11 pacientes de 12) en los pacientes de los grupos IV y V de la escala del índice de severidad. Es destacable también el elevado número de complicaciones que tuvieron los pacientes, ya que, aunque hubo 26 pacientes de la clase I y 15 de la clase II, el 7,7 y el 20% de estos pacientes presentaron complicaciones. Esto nos indica que la escala del índice de severidad en la actualidad no debería ser indicativa de ingreso hospitalario, dato ya comentado por Rosón et al<sup>9</sup>, sino únicamente una valoración pronóstica de mortalidad.

De todos los factores estudiados en nuestra serie, los únicos factores pronósticos independientes con influencia en la presencia de complicaciones han sido la frecuencia respiratoria de más de 30 resp./min y la urea de más de 60 mg/dl. De igual manera, también son factores predictores de mortalidad, junto con la  $pO_2 < 60$  mmHg.

La determinación del antígeno urinario de *Legionella* va a permitir el diagnóstico y el tratamiento precoz. No obstante, es necesario aumentar los esfuerzos para conseguir el aislamiento y estudio genómico de la bacteria, por su repercusión, tanto epidemiológica como legal, fundamentalmente en los casos de brote.

## 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.
- Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, Philips J, Bates J, Tan J, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: A prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-300.
- Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schouboe 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.
- Ansola P, Sobradillo V, Baranda F, Gaztelurrutia L, Llorente JL, Antoñana JM. Neumonía adquiridas en la comunidad de Vizcaya. *Arch Bronconeumol* 1990;263:103-7.
- Zalacain R, Llorente JL, Gaztelurrutia L, Zenarruzabeitia E, Uresandi F, Sobradillo V. La punción transtorácica aspirativa con aguja ultrafina en las neumonías de alto riesgo adquiridas en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1993;100:567-70.
- Ausina V, Coll P, Sambeat M, Puig I, Condom MJ, Luquin M, et al. Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:343-7.
- Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: A multicentre prospective study. *Thorax* 1991;46:508-11.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: Impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
- Rosón B, Carratalá J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:158-65.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- Carmona G, Cardeñoso N, Domínguez A. Epidemiología descriptiva de la legionelosis. *Cataluña* 1997-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;119(Supl 2):25-8.
- Matsunaga K, Klein TW, Friedman H, Yamamoto Y. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in suppression of antimicrobial activity and

- cytokine responses of alveolar macrophages to *Legionella pneumophila* infection by nicotine. *J Immunol* 2001;167:6518-24.
13. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botat 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.
  14. Fernández JA, López P, Orozco D, Merino J. Clinical study of the outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:729-35.
  15. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D, Boldur I. *Legionella* species community-acquired pneumonia. A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996;109:1243-9.
  16. Grau JM. Miositis y rabiomiólisis en el contexto de enfermedades infecciosas. Delimitaciones conceptuales y actitudes clínicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994;12:49-51.
  17. Gutiérrez A, Arriaga I, Varona M. Rabiomiólisis asociada a neumonía por *Legionella pneumophila*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;12:43-4.
  18. Blázquez JC, Quiles I, De Teresa L. Rabiomiólisis asociada a neumonía por *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:52-3.
  19. Arrizabalaga P, Montoliu J, Parés A, Nogué S, Bravo H, Darnell A, et al. Rabiomiólisis e insuficiencia renal aguda en la enfermedad del legionario. *Med Clin (Barc)* 1984;82:209-13.
  20. Supervia A, Peña MJ, Galofre N, Knobel H. Rabiomiólisis e insuficiencia renal aguda en un paciente con enfermedad del legionario. *An Med Inter* 1994; 11:102-3.
  21. Shah A, Check F, Baskin S, Reyman T, Menard R. Legionnaire's Disease and Acute renal Failure: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:204-7.
  22. Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF, Hackman BA, Salstrom SJ, Marston BJ, et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: Use of the urinary antigen assay. Community based pneumonia incidence study group. *Clin Infect Dis* 1995;20:1286-91.
  23. Mcwhinney PH, Ragunathan PL, Rowbottom TS. Failure to produce detectable antibodies to *Legionella pneumophila* by immunocompetent adult. *J Infect* 2000;41:91-2.
  24. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. *Legionella* and community-acquired pneumonia: A review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001;110:41-8.
  25. Dedicoat M, Venkatesan P. The treatment of Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:747-52.
  26. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-7.
  27. Gómez-Lus R, Adrián F, Del Campo R, Gómez-Lus P, Sánchez S, García C, et al. Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:49-54.
  28. 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.