

Los brotes de legionelosis en España

J. Blanquer Olivas

Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

A finales del mes de julio de 1976 hubo un brote epidémico de neumonía entre los asistentes a una convención de la Legión Americana de Pensilvania celebrada en un hotel de Filadelfia que afectó a 221 personas, ocasionando 34 muertes y una gran conmoción en la sociedad americana ante el desconocimiento de su agente etiológico, una bacteria que se pudo aislar del tejido pulmonar de un paciente varios meses más tarde¹, no relacionada con los patógenos previamente descritos, *Legionella pneumophila*, llamándose a ese brote epidémico "enfermedad de los legionarios", y creándose una nueva familia taxonómica: *Legionellaceae*, y un nuevo género, *Legionella*, con 39 especies, muchas no patógenas para el hombre, y 60 serogrupos (14 de ellos de *L. pneumophila*), siendo los serogrupos 1 y 6 de *L. pneumophila*, junto con *L. micdadei* responsables de más del 90% de las legionelosis (o infecciones por *Legionella*) humanas². Se han descrito, utilizando anticuerpos monoclonales y técnicas de biología molecular, tanto diferencias genéticas en un mismo serogrupo como variaciones fenotípicas en cepas genéticamente homogéneas³, de gran importancia para estudios epidemiológicos de brotes epidémicos.

L. pneumophila es una bacteria aeróbica, gramnegativa, que no crece en medios de cultivo habituales, ni se tiñe por Gram, requiriendo tinciones de plata para demostrar su presencia en tejidos humanos². *Legionella* spp. se distribuye en ambientes hídricos o reservorios húmedos: agua potable, grifos, cabezas de ducha e incluso fuente públicas. Los reservorios ambientales suelen contener algas que proveen nutrientes, así como amebas y protozoos, que favorecen su multiplicación intracelular^{2,4}. El agua caliente facilita la proliferación del microorganismo, que puede resistir concentraciones usuales de cloro en sistemas de distribución del agua potable⁵. Se han definido en excavaciones de tierra, instalaciones domésticas de agua potable, sistemas de aire acondicionado, nebulizadores hospitalarios, y agua refrigerante de plantas industriales, así como remolinos de agua contaminada (*jacuzzi*) como fuentes de epidemia, sobre todo en los meses de verano, aunque se dan casos esporádicos todo el año⁶.

La inhalación de aerosoles infectados es la vía de transmisión más aceptada de legionelosis aunque se han descrito brotes nosocomiales transmitidos por aspiración⁷. No se ha descrito transmisión directa entre seres humanos. *Legionella* es un patógeno facultativo intracelular: se requiere la activación de los macrófagos alveolares que lo fagocitan para detener su crecimiento intracelular. La inmunidad humoral desempeña un papel menos claro que el sistema inmune celular para evitar la progresión de la enfermedad², que provoca consolidación multilobar con intensa alveolitis, incluso necrosante (microabscesos en 20% de las necropsias), y también diseminación hematogena a otros órganos². La legionelosis afecta a un reducido porcentaje de las personas expuestas, teniendo muchos de los enfermos algún factor predisponente, como procesos crónicos subyacentes (EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis), edad avanzada, tabaquismo, enolismo, inmunodepresión farmacológica (citostáticos y corticoides), o bien ser receptores de trasplantes de órganos^{4,8,9}.

Su incidencia es desconocida por sus amplias variaciones locales y temporales. Se estima en alrededor del 6% de las neumonías comunitarias (NAC)^{4,10}, unos 11.000 casos/año en los EE.UU.². Desempeña un papel relevante en las NAC severas, donde es la segunda causa más frecuente y produce gran mortalidad¹¹. También varía su incidencia como neumonía nosocomial (NN), entre 1 y 47%, dependiendo del hospital y tipo de enfermos¹².

Aunque se han descrito formas asintomáticas diagnosticadas por serología, la legionelosis se presenta con carácter epidémico o bien esporádico, adoptando dos formas clínicas distintas: *a*) fiebre de Pontiac (FP), menos frecuente, de período de incubación corto, carácter epidémico (afección del 95% de los expuestos), dando un cuadro gripal autolimitado, sin neumonía, y mortalidad nula^{2,4,13}, y *b*) enfermedad de los legionarios (EL) o forma neumónica, con un período de incubación de 2-10 días, menor tasa de infección, que se presenta con fiebre de 39-40 °C, cuadro neumónico uni o bilateral sin hallazgos radiológicos patognomónicos, junto con signos extrapulmonares (neurológicos, digestivos, renales, bradicardia relativa)^{4,9}.

Se han comunicado brotes epidémicos de EL asociados a sistemas hídricos de instituciones cerradas como hospitales y hoteles, incluso anteriores a la epidemia de

Correspondencia: Dr. J. Blanquer Olivas.
Santa Teresa, 8, 2.º. 46110 Godella. Valencia.

Recibido: 7-4-97; aceptado para su publicación: 15-4-97.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 431-433

Filadelfia¹⁴⁻¹⁷, algunos curiosos, como brotes ligados al aparcamiento de un hotel¹⁸. También se han descrito brotes de EL en áreas geográficas concretas de una población^{19,20}, así como en comunidades abiertas²¹⁻²⁴.

Los medios diagnósticos rápidos más apropiados ante la sospecha de legionelosis por su interés clínico y relación coste/beneficio son:

1. Aislamiento de *Legionella* en BCYE-alfa en secreciones respiratorias (con el inconveniente de su imposibilidad en pacientes que no expectoran), y en tejido pulmonar, con una sensibilidad de 80-99% y una especificidad de 100%⁶, tardando varios días en crecer.

2. Determinación de antígenos en orina por radioinmunoanálisis o ELISA, con resultados rápidos, que continúan positivos pese al tratamiento antibiótico. Al persistir varios meses en la orina tras la curación pueden dar falsos positivos^{6,25}, y sólo diagnóstica infecciones por *L. pneumophila* serogrupo 1, pese a lo que se ha destacado recientemente su utilidad en epidemias¹⁹.

Los estudios serológicos por inmunofluorescencia indirecta (IFI), basados en la seroconversión o en títulos únicos de 1/256 o mayores con clínica compatible, establecen un diagnóstico retrospectivo, por requerir entre las dos muestras un período de 3-9 semanas, de ahí su importancia epidemiológica más que clínica.

Tanto la inmunofluorescencia directa (IFD), de sensibilidad muy baja en esputo (18-30%) pero más elevada en secreciones respiratorias inferiores, como la demostración de ADN específico mediante hibridación (ADN), son técnicas rápidas, pero requieren personal muy experimentado (IFD) o son caras (ADN). La amplificación de ADN por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) parece aún experimental. Este conjunto de técnicas parece apropiado para laboratorios de referencia^{4,6}.

En los brotes epidémicos de EL, la demostración de que las cepas aisladas en muestras ambientales son idénticas a las encontradas en un caso concreto tiene un gran interés epidemiológico. Se han utilizado estudios fenotípicos mediante anticuerpos monoclonales²⁶, pero los análisis genotípicos mediante fragmentos de restricción se han mostrado más sensibles y específicos (AP-PCR, DRAPD)²⁷⁻²⁹, permitiendo la detección de la fuente ambiental, y su posible neutralización por: hipercloración de agua, elevación de la temperatura a 70 °C en los circuitos de agua caliente, y limitar la exposición a aerosoles domésticos tras la reparación de cañerías³⁰. En hospitales se debe emplear agua estéril para llenar humidificadores ante la posible contaminación del agua potable por *Legionella*³¹.

El tratamiento de elección continúa siendo la eritromicina (500-1.000 mg/6 h), durante 3 semanas para evitar recaídas, complementada durante 5-10 días con 600 mg de rifampicina cada 12 h en legionelosis severas⁴. Se ha propugnado su sustitución por ciprofloxacino (400 mg i.v./12 h o 500 mg oral/12 h) en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina⁶.

En España hemos sufrido brotes de legionelosis tanto en hoteles u hospitales como en comunidades abiertas,

desde el brote comunicado en 1977 que afectó en 1973 a un grupo de turistas escoceses en un hotel de Benidorm¹⁵, repetido en 1980³². Se han detectado otros brotes en turistas en la costa mediterránea: en un hotel del Maresme en 1985, y en Baleares^{33,34}, así como otros ligados a edificios de Zaragoza³⁵. La dificultad diagnóstica de los brotes al volver los turistas a sus países de origen por la larga incubación de EL, y la cooperación internacional han motivado la creación del EWGLI (European Working Group for *Legionella* Infection) en 1986, con un programa de vigilancia europeo que ha dado sus frutos³⁶. Dicho programa detectó 172 casos en 1995, siendo España el país con mayor número de casos, seguido de otros países turísticos: Turquía, Italia y Grecia, y aquí se dieron 7 de los 15 brotes detectados ese año, aunque de éstos sólo dos fueron de cuatro o más personas³⁷. Estas cifras se explican en parte por la edad avanzada de nuestros visitantes y el gran número de turistas que nos visitan (8,5 millones de ingleses en 1995), por lo que el riesgo de enfermar de EL es cuatro veces menor en España que en otros países turísticos como Turquía³⁷. De todos modos, parece necesario insistir en lo aconsejado hace 10 años para disminuir el riesgo de EL en hoteles: a) cloración adecuada de agua; b) mantenimiento adecuado de depósitos, distribución y puntos distales de la instalación de agua; c) limpieza y drenaje de circuitos previa a la apertura estacional, y d) limpieza a fondo de las torres de refrigeración antes de ponerlas en marcha³⁸.

Tras los primeros brotes de NN por EL detectados en hospitales del norte de España y Zaragoza³⁹, en el Hospital de Sagunto se vivió una situación de endemia entre 1984 y 1985, de probable origen hídrico⁴⁰. Posteriormente se han comunicado brotes en varios hospitales catalanes^{8,41}, con una situación que se ha catalogado de endémica en uno: 5-15 casos/año, con brotes en los veranos de 1988 y 1989⁴¹.

En cuanto a epidemias en comunidades abiertas, tras describirse la primera de Europa en Llutxent, Valencia, con origen en el agua potable, de 35 casos, sin fallecimientos y erradicada por hipercloración²⁴, se sufrió otra en Barcelona que afectó a 56 personas con 7 muertes²³, y han pasado recientemente al primer plano con el brote de Alcalá de Henares de otoño de 1996. Según la única publicación que he podido consultar al respecto, hasta el 18 de octubre de 1996, el considerado mayor brote de EL de Europa había ocasionado 197 ingresos hospitalarios por neumonía, 49 con EL confirmada (seis por cultivo y el resto por serología), y 11 muertes. Se recuperaron idénticas cepas de *L. pneumophila* 1 subgrupo Pontiac de los 6 cultivos y de varias muestras ambientales de la zona norte de Alcalá de Henares por el Centro Nacional de Microbiología del Instituto Carlos III, y también más tarde por el Public Health Laboratory Service (*Legionella Reference Unit*) del Reino Unido⁴².

En nuestro país, ante un aumento marcado de la prevalencia de neumonías en una determinada zona, no precedido de epidemia gripal (que nos haría pensar en su etiología neumocócica), creo que se debería pensar en la probabilidad de legionelosis, e intentar confirmarlo, así como utilizar macrólidos en caso de tratamiento

empírico a la espera de diagnóstico. Desearía realizar la utilidad del aislamiento en BCYE-alfa y de la búsqueda de antígeno de *Legionella* en orina para un diagnóstico rápido. Ante la detección de una fuente ambiental responsable del brote, por técnicas de biología molecular, se deberían realizar las medidas ya expuestas previamente: hipercloración, elevación de la temperatura del agua a 70 °C en circuitos de agua caliente y reparación de los sistemas de distribución de agua.

BIBLIOGRAFÍA

- McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TF, Redus MA, Dowdle WR et al. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 1977; 297: 1.197-1.203.
- Winn WC Jr. *Legionella*. En: Manual of clinical microbiology. Washington: ASM Press. 1996; 533-544.
- Harrison RG, Saunders NA, Natthothuwa A, Doshi N, Taylor AG. Further evidence that genotypically closely related strains of *Legionella pneumophila* can express different serogroup specific antigens. *J Gen Microbiol* 1992; 37: 155-161.
- Penn RL, Betts RF. Lower respiratory tract infections (including tuberculosis). En: Reese RE, Betts RF, editores. A practical approach to infectious diseases. Boston: Little Brown, 1996; 258-349.
- Rogers J, Keevil CW. Immunogold and fluorescein immunolabelling of *Legionella pneumophila* within an aquatic biofilm visualized by using episcopic differential interference contrast microscopy. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58: 2.326-2.330.
- Edelstein PH. Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 741-749.
- Blatt SP, Parkinson MD, Pace E, Hoffman P, Dolan D, Lauderdale P et al. Nosocomial Legionnaires' disease: aspiration as a primary mode of disease acquisition. *Am J Med* 1993; 95: 16-22.
- Carratalá J, Gudiol F, Pallarés R, Dorca J, Verdagué R, Ariza J et al. Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 625-629.
- Roig J, Comingo Ch, Morera J. Legionnaires' disease. *Chest* 1994; 105: 1.817-1.825.
- Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu V, Kapoor W et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69: 307-316.
- Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993; 103: 232-235.
- Lowry PW, Tompkins LS. Nosocomial legionellosis: a review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. *Am J Infect Control* 1993; 21: 21-27.
- Glick TH, Gregg MB, Berman B, Mallison G, Rhodes WW, Kassanoff I. Pontiac fever. An epidemic of unknown etiology in a health department. I. Clinical and epidemiological aspects. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 149-160.
- Thacker SB, Bennet JV, Tsai TF, Fraser DW, McDade JE, Shepard CC et al. An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires' disease bacterium. *J Infect Dis* 1978; 138: 512-519.
- Grist NR, Reid D, Nájera R. Legionnaires' disease and the traveller. *Ann Intern Med* 1979; 90: 563-564.
- Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 188-205.
- O'Mahony MC, Stanwell-Smith RE, Tillett HE, Harper D, Hutchinson JG, Farrell ID et al. The Stafford outbreak of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 1990; 104: 361-380.
- Bell JC, Jorm LR, Williamson M, Shaw NH, Kazandjian DL, Chiew R et al. Legionellosis linked with a hotel car park-how many were infected? *Epidemiol Infect* 1996; 2: 185-192.
- Jernigan DB, Hofmann J, Cetron MS, Genese CA, Nuorti JP, Fields BS et al. Outbreak of Legionnaires' disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. *Lancet* 1996; 347: 494-499.
- Hlady WG, Mullen RC, Mintz CS, Shelton BG, Hopkins RS, Dalkos GL. Outbreak of Legionnaires' disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 555-562.
- Watson JM, Mitchell E, Gabbay J, Maguire H, Boyle M, Bruce J et al. Piccadilly Circus legionnaires' disease outbreak. *J Public Health Med* 1994; 16: 341-347.
- Kociuba KR, Buist M, Munro R, Lee A, Cleland B. Legionnaires' disease outbreak in south western Sidney, 1992. Clinical aspects. *Med J Aust* 1994; 160: 274-277.
- Monforte R, Estruch R, Vidal J, Mensa J, Marco F, Cervera R et al. Brote comunitario de enfermedad de los legionarios en Barcelona: estudio clínico y microbiológico. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 521-525.
- Císcar MA, Barranco MJ, Peris R, Ramón M, Juan G. Brote epidémico de enfermedad de los legionarios en una comunidad abierta: 10 años después. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 325-331.
- Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF, Hackman BA, Salstrom SJ, Marston BJ et al. Reevaluation of the definition of Legionnaire's disease: use of the urinary antigen assay. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1.286-1.291.
- Neill MA, Gorman GW, Gilbert C, Roussel A, Hightower AW, McKinney RM et al. Nosocomial legionellosis, Paris, France. Evidence for transmission by potable water. *Am J Med* 1985; 78: 581-588.
- Pedro-Botet ML, Sabriá M, Espinosa L, Condom MJ, Carrasco I, Foz M. Utilidad de los marcadores epidemiológicos moleculares en el estudio de un brote epidémico de enfermedad del legionario de origen nosocomial. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 761-765.
- Vanbelkum A, Maas H, Verbrugh H, Vanleeuwen N. Serotyping, ribotyping, PCR mediated ribosomal 16S 23S spacer analysis and arbitrariness primed PCR for epidemiological studies on *Legionella pneumophila*. *Research in Microbiol* 1996; 147: 405-413.
- Grattard F, Berthelot P, Reyrolle M, Ros A, Etienne J, Pozzetto B. Molecular typing of nosocomial strains of *Legionella pneumophila* by arbitrarily primed PCR. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1.595-1.598.
- Straus WL, Plouffe JF, File TM, Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ et al. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1.685-1.692.
- Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 587-627.
- Pujadas R. Legionellosis: últimas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 204-206.
- Ollé JE, Martín N, González T. Infección por *Legionella pneumophila* en los clientes de un hotel: las duchas como probable fuente de infección. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 261-263.
- Joseph CA, Watson JM, Harrison TG, Bartlett CL. Nosocomial Legionnaires' disease in England and Wales, 1980-1992. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 329-345.
- Aldea MJ, Moreno MP, Gutiérrez V, Pac MR, Guimbao J, Santodomingo R. Brote de enfermedad de los legionarios en un edificio de viviendas particulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10: 403-408.
- Joseph C, Morgan D, Birtles R, Pelaz C, Martinbourgon C, Black M et al. An international investigation of an outbreak of Legionnaires disease among UK and french tourists. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 215-219.
- Hutchinson EJ, Joseph CA, Bartlett CLR. EWGLI: a European surveillance scheme for travel associated Legionnaires' disease. *Eurosurveillance* 1996; 1: 37-39.
- Redón J, Borrás R. Legionellosis y el turismo. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 278-280.
- Perales I, Michaus L, Agud J, Etxebarria MI, Errezola L, García-Calabuig MA. Brote de legionellosis en España. *Med Clin (Barc)* 1983; 81: 546-547.
- Redón J, Borrás R, Vila B, García de Lomas J, Pascual JM, Prat J et al. Neumonía nosocomial por *Legionella pneumophila*: estudio prospectivo. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 363-367.
- Pedro-Botet ML, Sabriá M, Haro M, Rubio C, Giménez G, Sopena N et al. Nosocomial and community-acquired *Legionella pneumophila*: clinical comparative analysis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.929-1.933.
- An outbreak of legionnaires' disease in Spain. *CDR weekly. PHLIS Communicable Disease Surveillance Centre* 1996; 45.