

# DETECCIÓN DE *LEGIONELLA PNEUMOPHILA* COMO AGENTE ETIOLÓGICO DE NEUMONÍA GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

José Ignacio Hernández, MD.,\* Virginia Abello Polo, MD.,\* Adriana Medina Orjuela, MD.,\* Javier Orlando Pacheco Gaona, MD.,\* Lic. Dora Inés Ríos.\*\*

## Resumen

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad (NAC) son: *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y gérmenes Gram negativos. En Colombia no se han reportado casos de neumonía por *Legionella* ya que se requiere un medio de cultivo especial para su aislamiento. Con el fin de determinar el papel de este microorganismo como agente etiológico de la neumonía grave adquirida en la comunidad, se hizo un estudio descriptivo, sobre una población de 187 enfermos, quienes constituyen la totalidad de los casos de NAC que ingresaron al Hospital de San José, en la ciudad de Bogotá, Colombia, entre octubre de 1999 a junio de 2001 y de los cuales 20 representan los casos de NAC grave. En este estudio, la *Legionella pneumophila* no se aisló como agente etiológico de NAC grave, por lo tanto la indicación terapéutica de los macrólidos en nuestro medio, sospechando esta patología, debe ser reevaluada.

**Palabras claves:** neumonía adquirida en la comunidad, *Legionella pneumophila*, enfermedad de los legionarios, macrólidos.

## Introducción

La neumonía es una de las principales causas de morbi-mortalidad de origen infeccioso en nuestro país. Esta infección no es, por lo tanto, una enfermedad única, sino un grupo de infecciones específicas, cada una con su epidemiología, patogenia, presentación clínica y evolución diferente; con un espectro clínico que va desde una enfermedad leve que puede ser manejada ambulatoriamente, hasta una forma severa que requiere manejo especializado en una unidad de cuidados intensivos y en ocasiones puede requerir ventilación mecánica, lo cual conlleva a un aumento marcado en la mortalidad, a pesar de tener un conocimiento más claro de los factores de riesgo, de las medidas preventivas, y del desarrollo de agentes antimicrobianos de amplio espectro.<sup>1-5</sup>

Los diferentes estudios en todo el mundo han demostrado que las neumonías tienen un espectro particular de microorganismos causales, que difieren según sea, adquirida en la comunidad o nosocomial.<sup>6</sup>

La identificación del agente etiológico es de capital importancia, ya que constituye la clave del tratamiento antimicrobiano adecuado. No obstante, debido a la naturaleza grave de la infección, muchas veces se precisa iniciar inmediatamente antibioticoterapia de manera empírica.<sup>7-10</sup>

Dentro de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, se encuentran: *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y gérmenes Gram negativos. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad por neumonía es del 10% al 25%, causada principalmente por neumococo en un 23% a 45% y *Legionella pneumophila* en un 15% a 45%.<sup>9,11</sup>

La *Legionella* es una bacteria no encapsulada, Gram negativa, aerobia, no formadora de esporas que

\* Servicio de Medicina Interna del Hospital de San José, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

\*\* Laboratorio Clínico, sección de Microbiología, Hospital de San José, Bogotá D.C., Colombia

se encuentra como cocobacilo de 1 a 2 micras y causa síndromes clínicos denominados colectivamente como legionelosis.<sup>9,12</sup>

El crecimiento y la proliferación ocurren en los sistemas de distribución de agua, torres de enfriamiento de aire y tanques de agua caliente.<sup>9,12-14,16</sup> Las bacterias y protozoarios comúnmente encontrados en el agua pueden promover la replicación de la *Legionella*, la cual puede infectar y reproducirse en varios protozoos encontrados en la tierra y el agua y su virulencia puede aumentar al replicarse en amebas.<sup>15</sup>

La incidencia de enfermedad de los legionarios depende del grado de contaminación del reservorio acuático, la susceptibilidad del huésped y la intensidad de la exposición. Fumar, padecer de enfermedades pulmonares crónicas, la edad avanzada y la inmunosupresión son algunos de los factores de riesgo importantes para desarrollar la enfermedad<sup>17-19</sup>; en ciertos estudios el alcoholismo y la falla renal también han sido implicados. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida), la infección por *Legionella* cada vez es más reconocida y estos pacientes presentan infecciones progresivas, manifestaciones extrapulmonares, bacteremia y abscesos pulmonares.<sup>12</sup>

La *L. pneumophila* es la responsable del 90% de las infecciones causadas por gérmenes de la familia *Legionellaceae*<sup>12</sup> y se estima, en diferentes fuentes, que causa del 1% al 5% de las neumonías en adultos, y del 2% al 15% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) que requieren hospitalización.<sup>11,20</sup>

En los estudios de NAC severa, la *Legionella* se encuentra con una frecuencia variable entre 14% y 23%. La mayoría de estas infecciones son esporádicas y no tienen vínculo epidemiológico con un origen claramente identificado.<sup>17</sup> Además, dicha bacteria se identifica hasta en un 16% de todos los pacientes con NAC cuando su búsqueda se hace en forma rutinaria.<sup>15</sup> La mortalidad por NAC severa por *Legionella*, oscila entre el 17 y 30%.<sup>12,15</sup>

En Colombia, no se han reportado casos de aislamiento de *L. pneumophila*, como causa de neumonía grave, probablemente debido a que se trata de un microorganismo que requiere la utilización de medios de cultivo especiales para su aislamiento o determinación

de antígeno urinario, los cuales no están disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos del país.<sup>21</sup>

El siguiente es un informe sobre un estudio que se llevó a cabo en el Hospital de San José de Bogotá, en pacientes con NAC grave a su ingreso, según los criterios de la American Thoracic Association (ATA),<sup>1,2</sup> con el fin de documentar la presencia de *Legionella pneumophila* mediante cultivo de esputo, método que según la literatura, es considerado el patrón de oro para el diagnóstico de esta infección.<sup>12</sup>

## Materiales y métodos

El tipo de investigación que se desarrolló corresponde a un estudio descriptivo en 187 pacientes con diagnóstico de NAC, quienes ingresaron al Hospital de San José, en la ciudad de Bogotá, en el periodo comprendido entre octubre de 1999 y junio de 2001, de los cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión que eran: pacientes con edad mayor o igual a 15 años, ingresados al hospital con NAC, definida por la ATA como: fiebre, leucocitosis ( $>10.000 \times \text{mm}^3$ ) y tos con producción de esputo purulento; con un inicio de cuadro clínico antes o en las primeras 48 horas del ingreso al hospital, o después de 48 horas de egreso y con infiltrados en la radiografía de tórax y con uno de los siguientes criterios de gravedad según la ATA: frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto; falla respiratoria definida como índice de presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) menor de 250; necesidad de ventilación mecánica; neumonía bilateral o multilobar, en la radiografía del tórax; aumento del tamaño de la opacidad en un 50% o más en las primeras 48 horas de estancia hospitalaria; choque, definido como presión arterial sistólica menor de 90 mm de Hg y diastólica menor de 60 mm de Hg; requerimiento de soporte inotrópico por más de 4 horas; oliguria, definida como gasto urinario menor de 0,5 cc/Kg/hora o insuficiencia renal aguda que requiera diálisis.

A todos los pacientes se les realizó cuadro hemático automatizado, nitrógeno ureico, creatinina, glucemia, sodio, potasio, proteínas totales, bilirrubinas, transaminasas, tiempos de coagulación, radiografía de tórax



PA y lateral, gases arteriales con cálculo de  $PaO_2/FiO_2$  al momento del ingreso.

La muestra de esputo se recolectó con la ayuda del servicio de terapia respiratoria, considerando significativos los esputos de los grupos 4, 5 y 6 de la clasificación según Gleckler (Grupo 4: 10-25 células epiteliales por campo y > 25 leucocitos por campo; grupo 5: menos de 10 células epiteliales por campo y > 25 leucocitos por campo; grupo 6: < 25 células epiteliales por campo y < 25 leucocitos por campo).

Los cultivos para *Legionella* fueron realizados con medios selectivos OXOID, agar base *Legionella* CYE, código CM 655 (compuesto de carbón activado 2g/L, extracto de levadura 10g/L, agar 13g/L), con suplemento para crecimiento de *Legionella* BYCE, OXOID, código SR 110 (que contiene hidróxido potásico, pirofosfato férrico, clorhidrato L-cisteína, alfa-ketoglutarato). Las muestras clínicas fueron homogenizadas con agua destilada estéril y sembradas en el medio BYCE, incubándose a 35°C en atmósfera con 90% de humedad, esperando un desarrollo habitual a los 2 ó 3 días; sin embargo, se observaron por 14 días antes de ser desechadas. El control de calidad para las muestras positivas se hizo con *Legionella pneumophila* ATCC 33153. Las colonias esperadas debieron tener un diámetro de 1-2 milímetros (que puede aumentar con la incubación), color blanco brillante, forma circular, superficie lisa, elevada y bordes regulares. En la coloración de Gram se encontraron bacilos cortos, Gram negativos pleomórficos, de una micra de diámetro y 1-4m de longitud.<sup>29</sup>

Para asegurarse de que un aislamiento era de *Legionella* debía demostrarse que no crecía sobre ningún medio que no contuviera clorhidrato de L-cisteína. Esta confirmación se llevó a cabo antes o después de haber empleado la prueba de látex. Los aislamientos sospechosos fueron sometidos a la prueba de aglutinación de látex (*Legionella* Latex test, OXOID diagnostic reagents) que permitía la identificación por separado de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 y los serogrupos del 2 al 14, así como la detección de otras 7 especies de *Legionella* implicadas en infecciones humanas.<sup>22,23</sup>

## Resultados

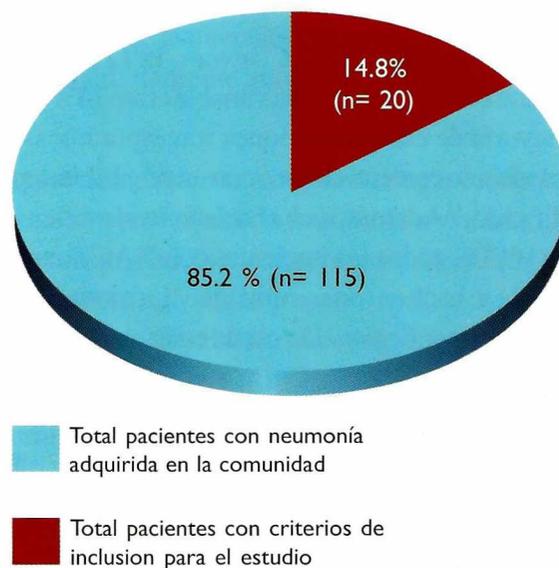
Los datos recolectados y analizados para determinar la presencia de la *Legionella pneumophila* causante de la neumonía grave adquirida en la comunidad determinaron que la neumonía fue causada por agentes patógenos diferentes, pues el 100% de los cultivos de esputo fueron negativos.

Durante el tiempo de duración del estudio ingresaron al Hospital de San José 187 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, de los cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1).

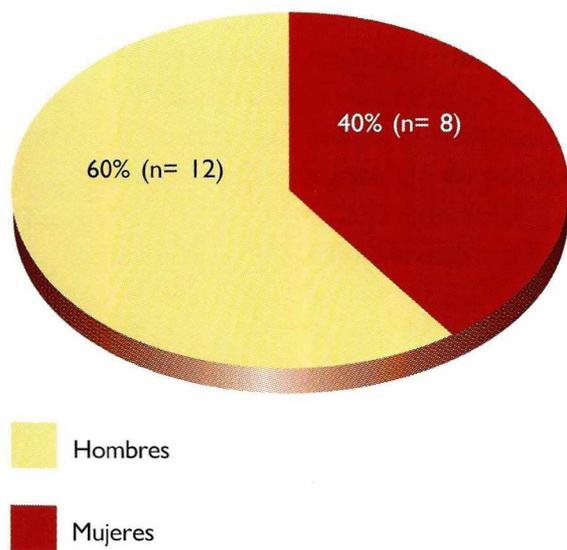
Hubo predominio del sexo masculino y la edad promedio fue de 48.5 años con límites entre 15 y 82 años (Tabla 1 y Figura 2).

Variable	No. de pacientes	%
Hombres	12	60
Mujeres	8	40
Total	20	100
Promedio de edad	48,5 (15-82 años)	

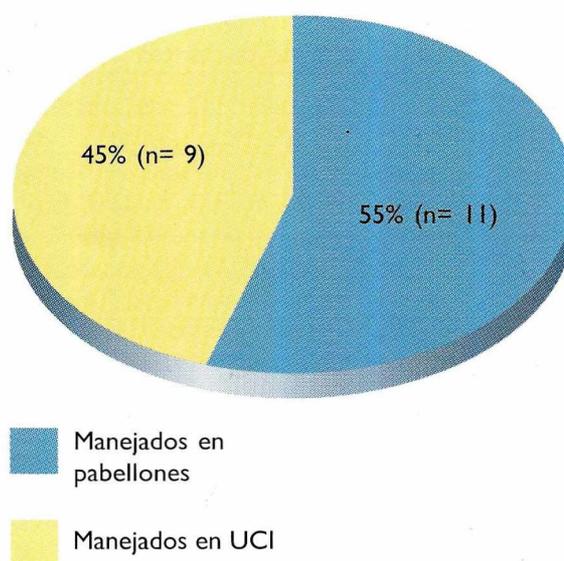
Figura 1. Representación gráfica de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.



**Figura 2.** Representación gráfica de pacientes que ingresaron al estudio según sexo.



**Figura 3.** Pacientes manejados en UCI y pabellones.



Una vez hecho el diagnóstico y clasificados los pacientes, se solicitaron estudios de esputo para cultivo de *Legionella*. Dependiendo de la clínica y la comorbilidad con relación a los antecedentes tóxicos o patológicos, (Tabla 2) se determinó si el manejo se debía hacer en los pabellones o en la unidad de cuidados intensivos (Figura 3). El tratamiento farmacológico se inició de manera empírica (Tabla 3).

La evolución clínica fue variable, sobre todo relacionada con las enfermedades de base de cada paciente, siendo satisfactoria en los que no tenían antecedentes patológicos importantes (Figura 4).

Estos resultados muestran que en nuestro medio sólo existe la sospecha clínica de NAC grave por *Legionella*, pues no se documentó mediante el cultivo de esputo, que como ya se mencionó, es el patrón de oro de diagnóstico.

## Discusión

No se encontró *Legionella pneumophila* como factor etiológico de neumonía severa adquirida en la comunidad en los pacientes ingresados al estudio. En la actualidad, esta bacteria Gram negativa es considerada como un agente causal de neumonía, de particular importancia en los pacientes con neumonía grave, pues

llega a alcanzar una mortalidad cercana al 20%<sup>12-17</sup> y es el segundo patógeno en frecuencia después del *Streptococcus pneumoniae*;<sup>8,12,17</sup> sin embargo, la frecuencia varía en forma importante de acuerdo al escenario epidemiológico y al período en que se realice el estudio.

En estudios realizados en el Hospital Santa Clara de Bogotá,<sup>21</sup> se reportaron 99 casos de neumonía que

Tabla 2. Enfermedades de base en los pacientes del estudio		
Antecedentes patológicos	No. de pacientes	%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7	35
Hipertensión arterial	6	30
Diabetes	2	10
Insuficiencia renal	1	5
Mieloma múltiple	1	5
Enfermedad de Hodgkin	1	5
Asma	1	5
HIV	1	5
Total	20	100
Antecedentes tóxicos		
Tabaquismo	8	40

**Tabla 3. Tratamiento antibiótico instaurado en los pacientes del estudio**

Tratamiento farmacológico	No. de pacientes	%
Ceftriazone	10	50
Claritromicina	8	40
Ampicilina sulbactam	7	35
Eritromicina	1	5
Vancomicina	1	5
Cefepime	1	5
Amikacina	2	10
Clindamicina	3	15
Ciprofloxacina	4	20
Trimetoprim sulfa-MTX	1	5

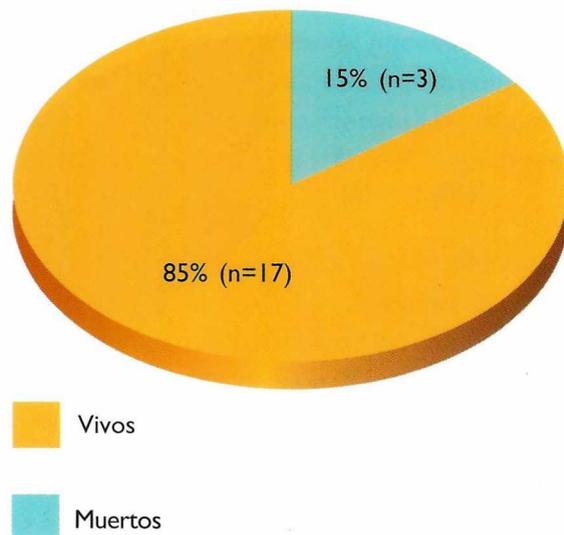
requirieron hospitalización en un período de 30 meses; en 26 de ellos se confirmó el agente etiológico, en 55 se sugirió una etiología probable, en 16 no se logró especificar la etiología y en 2 se hizo diagnóstico de neumonía atípica. De los 81 casos en los cuales se identificó un germen definido o probable, el 35% correspondió a *S. pneumoniae*, el 20% a *H. influenzae*, el 17% a *K. pneumoniae*, el 7% a *S. aureus* y el 4% a *S. beta hemolítico*.

Según los diferentes estudios sobre NAC, el *S. pneumoniae* continúa siendo el germen aislado con mayor frecuencia, seguido del *Haemophilus influenzae* y la *Moraxella catarrhalis*; por su parte, la *Legionella* se ha aislado hasta en un 16% de todos los pacientes con NAC cuando se hace de forma rutinaria su búsqueda.<sup>15</sup>

Los estudios españoles publicados entre 1990 y 1993 reportaron una incidencia de *Legionella* del 14% al 23%, mientras que en estudios posteriores, correspondientes a 1996, se encontró una incidencia muy inferior, que osciló entre 3% y 8%; según algunos autores, estas diferencias podrían reflejar el impacto del uso de los macrólidos como antibióticos de primera línea.<sup>20,24,25</sup>

Otro estudio francés, multicéntrico, mostró en cambio una baja incidencia de *S. aureus* (4%), y también una baja frecuencia de *Legionella* (3%).<sup>26</sup>

**Figura 4. Evolución Clínica.**



Hasta el momento este es el primer estudio realizado en Colombia cuyos resultados niegan la existencia de *L. pneumophila* en nuestro medio, como agente etiológico de la NAC grave.

Ello cobra importancia en cuanto hace referencia a la determinación del tratamiento antibiótico y las implicaciones a que tiene, pues, por una parte, la evidencia derivada de la literatura mundial destaca los efectos negativos de no iniciar tratamiento temprano y, por otra, la administración de macrólidos a todos los pacientes con diagnóstico de NAC, con el fin de cubrir contra *L. pneumophila*, genera un sobre costo evidente: Por tales razones, es fundamental establecer en nuestro medio el papel de este microorganismo como agente causal de neumonía.

La presunción de su existencia, tal como se ha evidenciado en otras latitudes, desde donde se emiten las pautas de recomendaciones para el manejo de estos pacientes, hace que nuestros enfermos sean sometidos a esquemas de tratamiento empíricos que generan un importante impacto económico sobre el sistema de salud, situación que puede ser más racionalizada al demostrarse la ausencia de *Legionella*; es por ello que un resultado negativo en los cultivos fue tan importante como uno positivo.

## Conclusiones

Los estudios realizados para determinar la presencia de la *Legionella pneumophila* causante de NAC grave, en el Hospital de San José, en la ciudad de Bogotá, han contribuido con los conocimientos y análisis necesarios para determinar que en nuestro medio la neumonía es ocasionada por diversos agentes patógenos, entre los cuales no se encuentra la *Legionella pneumophila*, a diferencia de lo que ocurre en otros países. En consecuencia, la indicación terapéutica de los macrólidos como estrategia de primera línea para el manejo de los pacientes con NAC grave debe ser reevaluada o excluida en nuestro medio.

## Agradecimientos

Al doctor William Rojas, jefe del Comité de Investigación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; a Clara López de Mesa, asesora metodológica; Al doctor Guillermo Ortiz, neumólogo del Hospital Santa Clara de Bogotá, por ser el gestor de la idea. A la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud por apoyar este proyecto.

## Referencias

1. American thoracic society board of directors: Guidelines for the Initial Management of Adults with Community Acquired Pneumonia: Diagnosis, Assessment of Severity and Initial Antimicrobial Therapy. *Am Rev Resp Dis.* 1993; 148: 1418-1426.
2. American thoracic society board of directors. Hospital-acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis, Assessment of Severity, Initial Antimicrobial therapy, and preventative strategies- A Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 153: 1711-1725.
3. Camacho F, Páez J, Awad C. Enfermedades del Tórax. Colombia: Ediciones Médicas Zambon, 1992: 226.
4. Campbell D. Overview of Community Acquired Pneumonia. *Med Clin N Am.* 1994; 78: 1035- 1047.
5. Carbon C. Estrategias diagnósticas y tratamiento de neumonía atípica. *Iladiba* 1995: 7-9.
6. Fauci A, Braunwald E y col. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14 ed. USA: Mc Graw- Hill Companies INC. 1998; 2: 1437-1438.
7. Dean N. Use of prognostic scoring and outcome assessment tools in the admission decision for community-acquired

- pneumonia. *Clin Chest Med.* 1999; 20: 521-529.
8. Heath C, Grove D, Looke D. Delay in appropriate therapy of Legionella Pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15: 286-290.
9. Pachón J, Prados D, Capote F et al. Severe Community Acquired Pneumonia, etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 369-373.
10. Edwing S, Torres A. Severe Community Acquired Pneumonia. En: *Clinics in Chest Medicine.* 1999; 20:123-130
11. Farr B, Sloman A, Fisch M. Predicting dead in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Internal Medicine.* 1991; 115: 428-436.
12. Edelstein P. Legionnaires' Disease, State-of-the-Art Clinical Article. *Clinical Infectious Diseases.* 1993;16: 741-749.
13. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J et al. Risk factors for Nosocomial Legionella Pneumophila Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 625-629.
14. Cunha B. Severe Community-Acquired Pneumonia Critical Care Clinics. 1998;14: 105-117.
15. Lieberman D, Porath A, Schalaeffler F et al. Legionella species Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 1996; 109 p. 1243-1249.
16. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med.* 1999; 20: 563-573.
17. Fiore A, Nourti P, Levine O et al. Epidemic Legionnaires' Disease: Two Decades Later: Old sources, new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 426-433
18. Feldman C, Ross S, Goolam MA et al. The aetiology of severe community acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial treatment. *Resp Med.* 1995; 89: 187.
19. Kohler R. Neumonía Severa: Cuando y por qué hospitalizar. *Postgraduate Medicine.* 1999; 6-7: 33-45.
20. Fein A, Niederman M. Guidelines for the initial management of Community-Acquired Pneumonia: Savory Recipe or Cookbook for disaster?. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995; 152: 1149-1153.
21. Vélez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W. William. Neumología. 3era ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. 1986; 3: 583-585.
22. OXOID Manual, 1995, publicado por Unipath, España S.A. páginas 149-151.
23. OXOID Diagnostic Reagents. Unipath limited, Basingstoke, Hampshire, England. 1995
24. Hirani N, Macfarlane J. Impact of management guidelines on the outcome of sever community-acquired pneumonia. *Thorax.* 1997; 52: 17-21.
25. Mandel L. Antibiotic therapy for Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med.* 1999; 20: 589-598.
- Lieberman D, Porath A, sChlaeffler F et al. Legionella species Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 1996 p. 1243-1249.