

## Incidencia y valoración epidemiológica de *Legionella pneumophila* en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

C. BARTOLOMÉ & I. BERNÁRDEZ

Departamento de Microbiología. Facultad de Biología. Universidad de Santiago  
15706 Santiago de Compostela

(Recibido, diciembre de 1996. Aceptado, marzo de 1996)

### Resumen

BARTOLOMÉ, C. & BERNÁRDEZ, I. (1997). Incidencia y valoración epidemiológica de *Legionella pneumophila* en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Nova Acta Científica Compostelana (Biología)*, 7: 227-231

El propósito del presente estudio fue evaluar la incidencia de *Legionella pneumophila* en 142 pacientes (115 adultos y 27 niños) con neumonía comunitaria. El grupo incluyó a 94 varones y 48 mujeres con una media de edad de  $46,9 \pm 28,57$  años (rango: 0,2 - 86 años). Se obtuvieron sueros en fase aguda y de convalecencia para determinar el título de anticuerpos mediante una prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Como demostración serológica de infección reciente se aceptó, tanto el aumento de cuatro veces el título de anticuerpos IgG como la positividad de la fracción IgM. Por medio de esta técnica se detectaron cuatro (2,82%) casos de infección por *Legionella* en pacientes adultos. Aunque la incidencia puede variar según el área geográfica, este resultado es similar a los obtenidos en otros estudios y sugiere que, en nuestro medio, *Legionella pneumophila* es una causa infrecuente de neumonía adquirida en la comunidad.

**Palabras clave:** *Legionella pneumophila*, enfermedad de los legionarios, neumonía adquirida en la comunidad, epidemiología, incidencia, inmunofluorescencia indirecta.

### Abstract

BARTOLOMÉ, C. & BERNÁRDEZ, I. (1997). Incidence and epidemiologic evaluation of *Legionella pneumophila* in patients with community-acquired pneumonia. *Nova Acta Científica Compostelana (Biología)*, 7: 227-231

The purpose of this study was to evaluate the incidence of *Legionella pneumophila* among 142 patients (115 adults and 27 children) with community-acquired pneumonia. The group included 94 men and 48 women with a mean age of  $46,9 \pm 28,57$  years (range: 0,2 - 86 years). Acute and convalescent sera were obtained for determination of titres of antibody to this pathogen by an indirect immunofluorescence test (IFA). Serological evidence of current infection was a four-fold rise in IgG antibody titre or a positive IgM fraction. By the use of this procedure, *Legionella* infection was found in four adult patients (2,82%). Although the incidence varies within a geographical area, this result is similar to those obtained in other studies and suggests that *Legionella pneumophila* is an uncommon cause of community-acquired pneumonia in our environment.

**Key words:** *Legionella pneumophila*, Legionnaires' disease, epidemiology, incidence, community-acquired pneumonia, indirect immunofluorescence.

## INTRODUCCIÓN

El término enfermedad de los legionarios se refiere a una entidad clínica particular caracterizada por un cuadro neumónico con manifestaciones sistémicas causado por el bacilo gramnegativo *Legionella pneumophila* (Brenner, Steigerwalt, McDade, 1979). Desde su descripción inicial en julio de 1976 (FRASER *et al.*, 1977), en nuestro país se han detectado algunos brotes epidémicos y numerosos casos esporádicos de dicha enfermedad.

La primera referencia que tenemos en España de esta infección se remonta al año 1973, en el que resultaron afectados varios turistas escoceses que habían pasado sus vacaciones en Benidorm (ARDERIU *et al.*, 1979), mientras que en Galicia no se conoció ningún caso hasta diez años después (RODRÍGUEZ-GARCÍA, 1984).

Recientemente, los medios de comunicación social han puesto de actualidad a dicha bacteria a raíz de un importante brote surgido en Alcalá de Henares, sin embargo, es probable que el número de casos esporádicos sea muy superior al de los epidémicos, sobre todo si se tiene en cuenta que la mayor parte de los primeros no son comunicados.

Dada la escasa información que existe con respecto a su incidencia en nuestra comunidad autónoma, pretendimos conocer su importancia relativa como patógeno productor de neumonía (BARTOLOMÉ, 1996), evaluando la posible relación de este agente con diversos factores epidemiológicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio se analizaron muestras pareadas de suero procedentes de 142 pacientes diagnosticados de neumonía comunitaria en el Hospital Xeral de Galicia. Dichos sueros se recogieron en la primera visita del enfermo (fase aguda) y al cabo de tres semanas (fase de convalecencia), conservándose a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de realizar las determinaciones oportunas.

La selección se efectuó aleatoriamente entre todos los casos de neumonía extrahospitalaria que se produjeron en el área sanitaria de Santiago de Compostela entre diciembre de 1993 y noviembre de 1994.

El total de individuos estudiados se dividió en dos grupos claramente diferenciados, niños ( $N=27$ ) y adultos ( $N=115$ ), con una relación varón/mujer de 2/1 en ambos casos, y una edad media de  $46.97 \pm 28.57$  años (rango: 0.2-86 años).

Para el diagnóstico serológico se utilizó una prueba de inmunofluorescencia indirecta comercial (Bios GmbH, München, Alemania) que emplea como substrato antigénico una mezcla polivalente de los serogrupos 1-6 de *Legionella pneumophila*, así como conjugados específicos para la detección de anticuerpos IgG e IgM. Se efectuaron diluciones seriadas a partir de 1/64 y se incluyeron controles positivos y negativos según las instrucciones del fabricante.

Los criterios de positividad que se siguieron fueron, tanto la presencia de IgM como la existencia de seroconversión o incremento de, al menos, cuatro veces el título de anticuerpos entre la fase aguda y la de convalecencia.

En el análisis estadístico de los resultados se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para tablas 2 X 2 (programa Epiinfo, CDC, Atlanta, USA) en sus distintas variantes: fórmula no corregida, de Mantel-Haenszel, corregida de Yates y prueba exacta de Fisher -cuando el valor esperado para cualquiera de las celdillas era menor de 5-, y el programa Microstat (Ecosoft Inc., Indianapolis, IN, USA) para el cálculo de medias y desviaciones estándar. Asimismo, y siguiendo las recomendaciones de la mayoría de los editores de revistas biomédicas (normativa Vancouver), las cifras de resultados se dieron acompañadas de los correspondientes intervalos de confianza.

## RESULTADOS

Entre las 142 personas implicadas en el estudio se detectaron cuatro casos positivos frente a *Legionella pneumophila* (serogrupos 1-6), todos ellos en el grupo de adultos, lo que representa el

3,48% (I.C. <sub>95%</sub>: 0,96 - 8,66%) de las neumonías de dicho grupo y el 2,82% (I.C. <sub>95%</sub>: 0,77 - 7,05%) del total de neumonías evaluadas.

Tres de estos enfermos mostraron seroconversión definida y positividad en la fracción IgM; sin embargo, el paciente restante se incluyó en la categoría de diagnóstico «probable» por no presentar una seroconversión clara (pese a evidenciar un título de anticuerpos igual a 1/128 en la fase de convalecencia).

De estos cuatro casos positivos, tres correspondieron a mujeres (75%) con una media de 36,6 años, mientras que el único varón afectado por la legionelosis tenía 77 años.

Al comparar el número de pacientes con serología positiva en ambos sexos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, tanto en el subgrupo de adultos como en el total de neumonías; lo mismo ocurrió ( $p > 0,05$ ) al efectuar un desglose de las tasas de positividad en función del sexo y la edad.

Por otro lado, al analizar la distribución temporal, se comprobó que en todos los enfermos la infección se desarrolló entre primavera y verano, sin que predominase ninguna de las dos estaciones.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de los legionarios es una afección multisistémica (MEYER & EDELSTEIN, 1991) descubierta a raíz de la investigación llevada a cabo tras un brote neumónico ocurrido en Philadelphia en julio de 1976 (FRASER *et al.*, 1977).

La bacteria que la produce está ampliamente diseminada por la naturaleza, principalmente en hábitats acuáticos, lo que tiene gran importancia en su modo de transmisión, que se realiza a través de la inhalación de aerosoles del microorganismo (BHOPAL, 1995), cuya supervivencia se ve favorecida por una elevada humedad ambiental (ADDIS *et al.*, 1989).

La neumonía originada por ese patógeno puede desarrollarse a cualquier edad, aunque es rara en jóvenes menores de 25 años (PASCUAL *et*

*al.*, 1987), afectando en mayor medida a personas entre 45 y 64 años (TÉLLEZ *et al.*, 1990).

En el presente estudio los pacientes infectados por este agente presentaron una media de edad de 46,75 años; sin embargo, es preciso destacar el hecho de que dos de ellos fuesen menores de 30 años, lo que resulta poco habitual, mientras que los restantes sobrepasaban la sexta década de su vida.

Otra de las características epidemiológicas de *Legionella pneumophila* es que afecta de forma más frecuente a los varones que a las mujeres (FANG *et al.*, 1990), lo que se contrapone a los resultados obtenidos en nuestro trabajo, en el que tres de los cuatro enfermos diagnosticados eran del sexo femenino. Esta cuestión puede atribuirse al incremento de los hábitos de riesgo en las mujeres más jóvenes (como el consumo abusivo de alcohol y tabaco a edades cada vez más tempranas), lo que además vendría apoyado por la edad de las implicadas. Sin embargo, en contra de lo que pudiera esperarse, estas diferencias de positividad no llegaron a alcanzar la significación estadística.

La legionelosis puede surgir en forma epidémica o esporádica a lo largo de todo el año, concentrándose con mayor frecuencia en los meses cálidos (ROIG *et al.*, 1994), lo que también quedó reflejado en este estudio, en el que los cuatro casos positivos se repartieron entre primavera y verano.

En relación con la incidencia, ésta muestra una gran variabilidad dependiendo de la época y de la zona en que se haya realizado la investigación; así lo demuestra el hecho de que MacFarlane y colaboradores (MACFARLANE *et al.*, 1982) implicasen a este agente en el 12,59% de las neumonías diagnosticadas en Nottingham en 1982, donde la frecuencia disminuyó en años posteriores hasta menos de un 1% (MACFARLANE, 1994).

A pesar de que esta bacteria puede llegar a originar el 30% de las neumonías de adquisición extrahospitalaria, los valores normales oscilan alrededor de un 1-5% (RUF *et al.*, 1990), ya que los porcentajes más elevados suelen corresponder, bien a estudios realizados sobre pacientes hospitalizados por la gravedad de su infección, o

bien a zonas endémicas o brotes epidémicos. De esta manera se encuentran áreas de elevada incidencia, como la cuenca mediterránea (BLANQUER *et al.*, 1991), cuyas cifras de positividad contrastan de forma importante con las de los países nórdicos donde la prevalencia es mucho menor (SÜNDELOF *et al.*, 1993).

Tal como se ha señalado previamente, en nuestro trabajo se detectaron 4 casos (2,82%) de neumonía atribuibles a *Legionella pneumophila*, lo que resulta concordante con lo obtenido por la mayor parte de los investigadores de nuestro país. Así, por ejemplo, en las series de Almirante (ALMIRANTE *et al.*, 1985), Ausina (AUSINA *et al.*, 1988) o Sesma (SESMA, 1990), referidas al total de neumonías evaluadas (niños y adultos), se muestran porcentajes que no superan el 5%.

Por otro lado, al establecer un análisis comparativo mediante la prueba de  $X^2$  en series relativas a adultos, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con la mayoría de los autores que han abordado una investigación similar a la nuestra, lo que ocurre, por ejemplo, con los estudios de Almirall (ALMIRALL *et al.*, 1993) o Antela (ANTELA *et al.*, 1993) que implican a este microorganismo en el 2,86% y 2,97% de las neumonías.

Fuera de nuestro entorno se mantienen tasas de incidencia muy similares a las de nuestro país. Podemos señalar, entre otros, los trabajos de Blasi (BLASI *et al.*, 1993) o Moine (MOINE *et al.*, 1994) que presentan una frecuencia de infección aguda por *Legionella pneumophila* del 2,77% y 3,03%, respectivamente.

Por otra parte, en relación con la metodología empleada, podemos decir que aunque existen diversas pruebas para realizar el diagnóstico, la más utilizada como referencia es la demostración del aumento del título de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), cuya sensibilidad y especificidad llegan a alcanzar el 80% y el 96%, respectivamente (PASCUAL *et al.*, 1987). Esta técnica nos ha permitido detectar, además, la presencia de IgM en tres de los pacientes con serología positiva, sin que se produjeran reacciones cruzadas con otras bacterias.

## CONCLUSIONES

*Legionella pneumophila* presentó un porcentaje de incidencia inferior al 3% en el área sanitaria de Santiago, lo que resulta indicativo de la baja frecuencia con que aparece en nuestro medio (tratándose en todos los casos de infecciones esporádicas). Sin embargo, la comparación de los datos obtenidos con los aportados por otros investigadores no reflejó variaciones importantes puesto que, al no detectarse brotes epidémicos ni prevalencias elevadas, se encuadraron en valores intermedios resultando, por tanto, equiparables a la mayoría de las series referidas en la literatura.

En relación con la valoración epidemiológica, debemos señalar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, y por lo tanto asociación clara, entre las neumonías causadas por este agente y los distintos factores analizados (sexo, edad y época estacional).

En consecuencia, podemos concluir que aunque los resultados del presente trabajo muestran un patrón similar al expuesto por gran parte de los autores, son necesarios estudios adicionales para una mejor comprensión del problema, especialmente en nuestra región donde las referencias concernientes a esta tema son todavía escasas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDIS, D.G., DAVIS, J.P., LAVENTURE, M., WAND, P.J., HUTCHINSON, M.A. & MCKINNEY, R.M. (1989). Community-acquired Legionnaires' disease associated with a cooling tower: evidence for longer distance transport of *Legionella pneumophila*. *Am. J. Epidemiol.*, **130**: 557-568.
- ALMIRALL, J., MORATÓ, I., RIERA, F., VERDAGUER, A., PRIU, R., COLL, P., VIDAL, J., MURGUI, L., VALLS, F., CATALÁN, F. & BALANZÓ, X. (1993). Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur. Respir. J.*, **6**: 14-18.
- ALMIRANTE, B., PAHISSA, A., PLANES, A.M., MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J.M., GUARDIA, J., DE BUEN, M.L., JUSTE, C., CALICÓ, I., BACARDÍ, R. & ARCALIS, L. (1985).

- Etiología de las neumonías extrahospitalarias. *Med. Clín. (Barcelona)*, **85**: 175-178.
- ANTELA, A., GUERRERO, A., MESEGUER, M., GONZÁLEZ-SÁINZ, J., ESCUDERO, R., PÉREZ-ELÍAS, M.J., QUEREDA, C., HERMIDA, J.M., COBO, J., MONTILLA, P., FORTÚN, J., NAVAS, E. & BUZÓN, L. (1993). Neumonías extrahospitalarias: estudio prospectivo de 101 pacientes adultos e inmunocompetentes durante un año. *Enf. Infecc. Microbiol. Clín.*, **11**: 525-530.
- ARDERIU, A., COLL, P. & BADA, J.L. (1979). Enfermedad de los legionarios. *Med. Clín. (Barcelona)*, **73**: 157-163.
- AUSINA, V., COLL, P., SAMBEAT, M., PUIG, I., CONDOM, M.J., LUQUIN, M., BALLESTER, F. & PRATS, G. (1988). Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **7**: 343-347.
- BARTOLOMÉ, C. (1996). *Estudio seroepidemiológico de patógenos causantes de neumonías atípicas de origen comunitario*. Tesis Doctoral. Facultad de Biología, Universidad de Santiago de Compostela.
- BHOPAL, R. (1995). Source of infection for sporadic Legionnaires' disease: a review. *J. Infect.*, **30**: 9-12.
- BLANQUER, J., BLANQUER, R., BORRÁS, R., NAUFFAL, D., MORALES, P., MENÉNDEZ, R., SUBÍAS, I., HERRERO, L., REDÓN, J. & PASCUAL, I. (1991). Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia: a multicentre prospective study. *Thorax*, **46**: 508-511.
- BLASI, F., COSENTINI, R., LEGNANI, D., DENTI, F. & ALLEGRA, L. (1993). Incidence of community-acquired pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae* in Italian patients. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.*, **12**: 696-699.
- FANG, G., FINE, M., ORLOFF, J., ARISUMI, D., YU, V.L., KAPOOR, W., GRAYSTON, J.T., WANG, S.P., KOHLER, R., MUDER, R.R., YEE, Y.C., RIIHS, D. & VICKERS, R.M. (1990). New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicentre study of 359 cases. *Medicine*, **69**: 307-316.
- FRASER, D.W., TSAI, T.R., ORENSTEIN, W., PARKIN, W.E., BEECHAM, H.J., SHARRAR, R.G., HARRIS, J., MALLISON, G.F., MARTIN, S.M., McDADE, J.E., SHEPARD, C.C. & BRACHMAN, P.S. (1977). Legionnaires' disease. Description of an epidemic pneumonia. *New Engl. J. Med.*, **297**: 1189-1196.
- MACFARLANE, J.T. (1994). An overview of community-acquired pneumonia with lessons learned from the British Thoracic Society Study. *Semin. Respir. Infect.*, **9**: 153-165.
- MACFARLANE, J.T., WARD, M.J., FINCH, R.J. & MACRAE, A.D. (1982). Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet*, **2**: 255-258.
- MEYER, R.D. & EDELSTEIN, P.H. (1991). Enfermedad de los legionarios. In: Fishman, A.P. (Ed.), *Tratado de Neumología*: 1511-1520. Editorial Doyma S.A., Barcelona.
- MOINE, P., VERCKEN, J.B., CHEVRET, S., CHASTANG, C. & GAJDOS, P. (1994). Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and prognosis factors. *Chest*, **105**: 1487-1495.
- PASCUAL, J.M., REDÓN, J., BORRÁS, R., VILA, B., BERTOLÍN, V., LÓPEZ-CAMPS, V., BELDA, A., MICHAVILA, J. & GARCÍA DE LOMAS, J. (1987). Neumonía por *Legionella pneumophila*. Características de 52 casos. *Med. Clín. (Barcelona)*, **89**: 489-493.
- RODRÍGUEZ-GARCÍA, E. (1984). Enfermedad de los legionarios en Galicia. *Med. Clín. (Barcelona)*, **82**: 230-231.
- ROIG, J., DOMINGO, C. & MORERA, J. (1994). Legionnaires' disease. *Chest*, **105**: 1817-1825.
- RUF, B., SCHÜRMAN, D., HORBACH, I., FEHRENBACH, F.J. & POHLE, H.D. (1990). Prevalence and diagnosis of *Legionella pneumophila*: a 3-year prospective multicentre study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J. Infect. Dis.*, **162**: 1341-1348.
- SESMA, P. (1990). *Coxiella burnetii* y neumonía comunitaria. Estudio de la seroprevalencia de anticuerpos a *Coxiella burnetii* en la comarca de Ferrol y su relación con la etiología de las neumonías adquiridas en el medio extrahospitalario. Tesis Doctoral (inéd.). Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.
- SUNDELÖF, B., GNARPE, J., GNARPE, H., GRILLNER, L. & DAROUGAR, S. (1993). *Chlamydia pneumoniae* in Swedish patients. *Scand. J. Infect. Dis.*, **25**: 429-433.
- TÉLLEZ, A., PÉREZ-BREÑA, P., FERNÁNDEZ-PATIÑO, M.V., LEÓN, P., ANDA, P. & NÁJERA, R. (1990). Acute respiratory disease in Spain: seven years of experience. *Rev. Infect. Dis.*, **12**: 745-753.