

Enfermedad de los Legionarios: Dos casos epidémicos

Mateos Rodríguez, Joaquín*
Cejudo Díaz, Ildefonso**
Luna Infante, Manuel***
Hernando Lorenzo, Antonio*
García Díaz, Fernando**
Soria Delgado, José Luis*
Vega Sánchez, José María**

RESUMEN

PRESENTAMOS dos casos clínicos de Enfermedad de los Legionarios pertenecientes a la epidemia que incidió sobre el personal alojado en la Residencia Militar de Castillejos (Zaragoza), durante el verano de 1983. En la discusión aprovechamos para comentar alguno de los aspectos epidemiológicos de este proceso, así como para cuestionar el valor diagnóstico de los síntomas acompañantes del cuadro neumónico, enfatizando en la necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoces, basados en un perfecto conocimiento de la enfermedad, un alto nivel de sospecha, una correcta aplicación del esquema diagnóstico propuesto y una mayor disponibilidad de tests diagnósticos específicos y cultivos específicos para *Legionella pneumophila*.

INTRODUCCION

DESDE el episodio inicial de Philadelphia (1, 2) en 1976, han sido reseñados numerosos casos esporádicos y epidémicos de Enfermedad de los Legionarios en la literatura médica. Este proceso suscitó una viva inquietud y gran cantidad de investigaciones centraron su interés en este tema, celebrándose durante el mes de noviembre de 1978 un Simposio Internacional sobre Enfermedad de los Legionarios, cuyas conclusiones fueron publicadas monográficamente en el número 4, volumen 90, de los «Annals of Internal Medicine», de 1979.

A nivel internacional la incidencia

de esta enfermedad se considera creciente. Las publicaciones científicas realizadas durante 1979 atribuyen a *Legionella pneumophila* entre un 1% (3) y un 10% (4) del total de las neumonías en estudio. En sendos estudios prospectivos publicados recientemente, McFarlane (5) atribuye a este germen el 15% del total de las neumonías extrahospitalarias que estudia en Nottingham, Kennedy (6) el 11,4% en Glasgow y Yu (7) el 22,5% en Pittsburgh. Si bien estos datos no son estrictamente comparativos, es indudable que nos sugieren una incidencia progresivamente creciente del proceso y una mayor capacidad diagnóstica frente a infecciones pulmonares.

Desde los primeros momentos España ha sido centro de relevante interés, en lo concerniente a Legionelosis, al ser atribuidos a *Legionella pneumophila* varios brotes epidémicos que afectaron a turistas británicos, en un hotel de Benidorm (8, 9, 10, 11, 12).

Tras la primera descripción de Enfermedad de los Legionarios en un paciente español, realizada por Zabala et al. (13) en 1979, múltiples casos de este proceso han sido comunicados por autores españoles (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

La elevada incidencia de contactos con el germen, ya apuntada por Bouza (26) en 1979, junto con los numerosos casos clínicos aparentemente esporádicos, el reciente informe de Otero et al. (27), que indica una creciente presentación y detección en nuestro medio, además de los brotes epidémicos surgidos durante 1983 en Luchente (Valencia), en el Hospital Psiquiátrico de Mondragón (28) y en la Residencia Militar de Castillejos (Zaragoza), indican el severo carácter endemoepidémico de esta enfermedad en nuestro país, obligándonos a la adopción de medidas sanitarias coordinadas e inexcusables.

* Capitán Médico Diplomado en Medicina Intensiva.

** Capitán Médico Alumno del Diploma de Medicina Intensiva.

*** Teniente Coronel Médico Jefe del Servicio. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Militar «Generalísimo Franco».

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitaria de Majadahonda (Madrid) su colaboración.

Intentando ser consecuentes con nuestras ideas y conscientes del compromiso docente contraído, queremos contribuir a la divulgación del mejor conocimiento de este proceso, para lo cual vamos a exponer las historias clínicas de dos pacientes, en los que pudimos realizar diagnóstico de certeza de Enfermedad de los Legionarios, los cuales contrajeron su enfermedad en la epidemia que incidió sobre el personal alojado en la Residencia Militar de Castillejos (Zaragoza), durante el mes de julio de 1983, afectando a un total de 48 personas, 47 varones y una mujer, de los cuales murieron 6 (29). Los 2 pacientes, cuyas historias clínicas presentamos, estuvieron alojados en la Residencia Militar de Castillejos durante el mes que precedió a su ingreso hospitalario.

PRIMER CASO CLINICO

VARON de 52 años sin antecedentes patológicos de interés. Fumador de unos 30 cigarrillos cada día.

Seis días antes de su ingreso en nuestro hospital inició su cuadro pseudogripal con artromialgias, hipertermia de hasta 39,5°C, disnea progresiva y tos seca, ocasionalmente con expectoración herrumbrosa. No presentó dolor torácico, síntomas digestivos o neurológicos. Recibió tratamiento con antitérmicos analgésicos, ampicilina y cloxacilina. Ante el progresivo deterioro ingresa en el hospital.

A su ingreso en UCI se objetivó bajo nivel de conciencia, cianosis central y periférica. Taquipnea a 35 v.p.m. Signos clínicos de mala perfusión tisular con T.A. de 80/50 y P.V.C. de 12 cm. de agua. Frecuencia cardíaca 100 l.p.m. Temperatura 36,5°C. Se auscultó hipoventilación global con crepitantes dispersos. Auscultación cardíaca interferida. Abdomen sin hallazgos. Oliguria.



Figura 1

Era portador, a su ingreso, de una radiografía de tórax en la que se evidencian (Fig. 1) imágenes de bronconeumonía bilateral, de predominio en campos medios y superiores, con broncograma aéreo. No cardiomegalia.

Con FIO₂ de 0,35 de gasometría arterial presentó: PO₂ = 60 mmHg., PCO₂ = 26,9 mmHg., pH = 7,02, bicarbonato standard = 6,6 mEq/l. y exceso de base = -22 mEq/l. Siendo el gradiente alveoloarterial de oxígeno de 149 mmHg. El E.C.G. era compatible con la normalidad.

Análiticamente: Hematíes 4.200.000 con 14 g. de Hb. y 37% de hematocrito. 9.500 leucocitos/mm³ con 6 cayados, 55 segmentados, 2 eosinófilos, 33 linfocitos, 4 monocitos. V.S.G. de 100 mm. en la primera hora. Glucemia 0,90 mg/ml. Urea 0,42 mg/ml. Creatinina 1,30 mg/dl. Cloro 95 mEq/l. Sodio 125 mEq/l. Potasio 3,7 mEq/l. Potreínas totales 5,7 g/dl. Estudio de coagulación normal.

Con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda por bronconeumonía bilateral no filiada y shock séptico se procedió a ventilación mecánica, expansión volumétrica y corrección de acidosis metabólica. Fue administrada dopamina a dosis de 10 microgramos/kg./min. y se inició antibioterapia con cefalotina y gentamicina.

Bajo ventilación mecánica con V_T de 12 ml/kg. de peso, 14 v.p.m., FIO₂ de 1 y PEFP de +5 cm. de agua, la gasometría arterial presentó una PO₂ = 53,9 mmHg., PCO₂ = 47,7 mmHg., pH = 7,29 bicarbonato standard = 22,5 mEq/l., exceso de base = -3,8 mEq/l. Siendo el gradiente alveoloarterial de oxígeno de 554.

Durante el intento de monitorización hemodinámica el paciente presentó asistolia, fracasando las maniobras de reanimación. Posteriormente se recibió una gasometría arterial realizada bajo ventilación mecánica con V_T de 13 ml/kg. de peso, 15 v.p.m., FIO₂ de 1, PEFP de +10 cm. de agua, presentando PO₂ = 38,7 mmHg., PCO₂ = 62,1 mmHg., pH = 7,22, bicarbonato standard = 24,9 mEq/l., exceso de base = -3,4 mEq/l. Una radiografía de tórax realizada en UCI tras intubación endotraqueal y bajo ventilación mecánica demostró una muy rápida y acusada extensión del patrón bronconeumónico en ambos hemitórax, respetando parcialmente la base derecha (Fig. 2).

A partir del tejido pulmonar biopsiado postmortem se aisló por cultivo *Legionella pneumophila*. La inmunofluorescencia directa del cultivo confirmó que dicha *Legionella pneumophila* pertenecía al serogrupo 1.

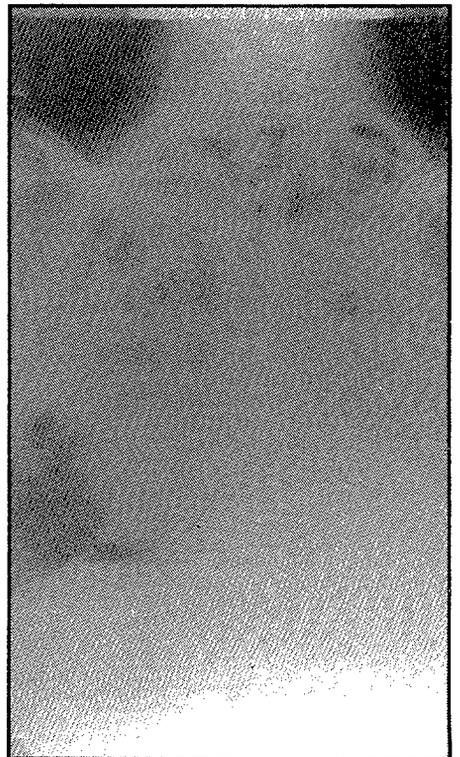


Figura 2

SEGUNDO CASO CLINICO

VARON de 62 años, con antecedentes de broncopatía obstructiva crónica. Fumador de unos 60 cigarrillos cada día.

Cuatro días antes de su ingreso hospitalario inició un cuadro pseudogripal con artromialgias generalizadas, fiebre de hasta 40°C, tos con expectoración hemoptoica, diarrea líquida profusa, desorientación y disnea progresiva. Recibió tratamiento sintomático sin obtener mejoría.

A su ingreso en UCI se objetivó obnubilación, taquipnea a 30 v.p.m., cianosis central y periférica. Signos de mala perfusión tisular con T.A.S. de 80 mmHg. Tos con expectoración mucopurulenta. Se auscultó acusada hipoventilación en hemitórax derecho con estertores crepitantes y soplo tubárico. Hepatomegalia blanda a

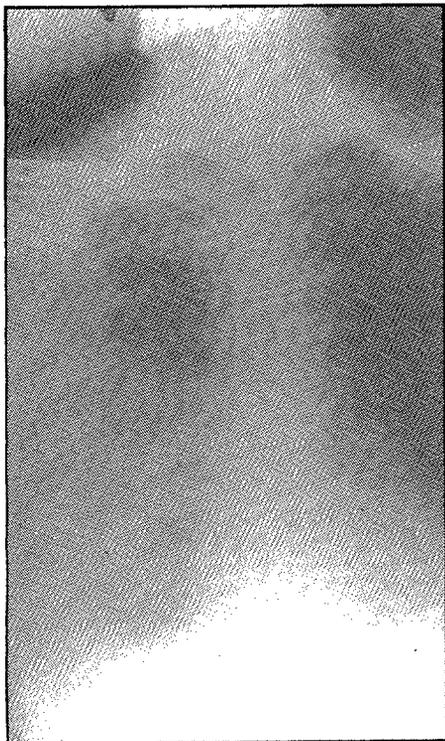


Figura 3

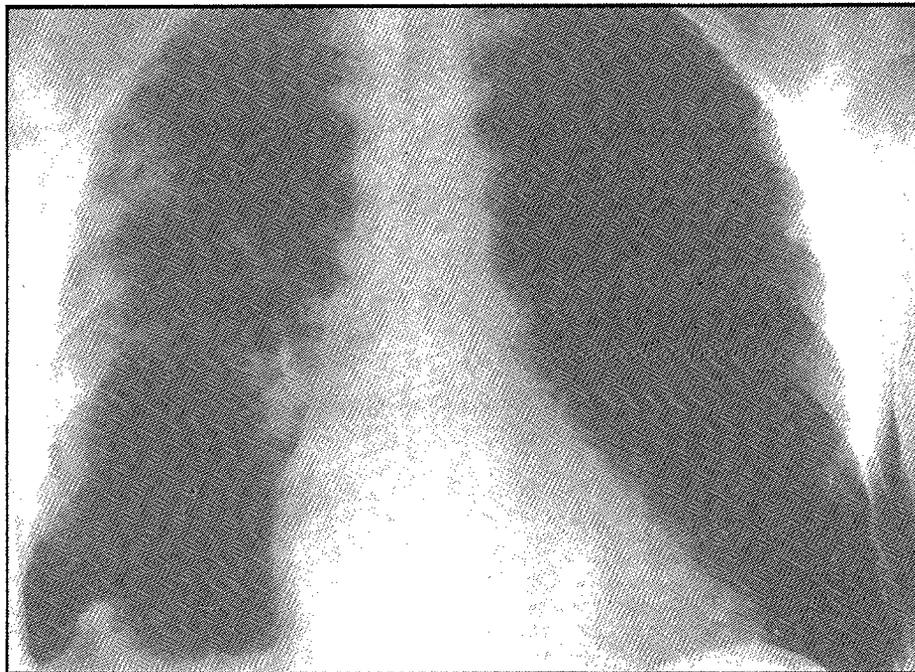


Figura 4

5 cm. bajo el reborde costal.

Un E.C.G. realizado al ingreso reveló taquicardia de la unión a 130 l.p.m. Imagen de bloqueo completo de rama derecha del haz de His. La gasometría arterial realizada bajo FIO_2 de 0,4 presentó $P O_2 = 59$ mmHg., $PCO_2 = 25,3$ mmHg., $pH = 7,4$, bicarbonato standard = 17,2 mEq/l., gradiente alveoloarterial de oxígeno = 177,3. Radiológicamente se confirmó infiltrado bronconeumónico en pulmón derecho con broncograma y alveolograma. Derrame pleural derecho (Fig. 3).

Se procedió a intubación endotraqueal y ventilación mecánica con Servo 900 C, aplicando un V_T de 14 ml/kg. de peso, 10 v.p.m., FIO_2 de 0,6 y PEEP de 10 cm. de agua, presentando la gasometría arterial $P O_2 = 62$ mmHg., $PCO_2 = 39$ mmHg., $pH = 7,40$, bicarbonato standard = 23,8 mEq/l. Siendo el gradiente alveoloarterial de oxígeno de 293.

Se procedió a monitorización hemodinámica con catéter de Swan-Ganz. Tras expansión volumétrica y administración de dobutamina a dosis de 12 microgramos/kg/min.: $PAS = 31$ mmHg., $PAPD = 17$ mmHg., $PCP = 15$ mmHg., $PVC = 17$ cm. de agua. El gasto cardíaco medido por termomodificación fue de 6,3 litros \times min.⁻¹. Índice cardíaco de $31 \times$ min.⁻¹ \times m.⁻²

Análiticamente: 4.450.000 hematíes con 14 g. de hemoglobina y 40%

de hematocrito. 15.300 leucocitos con 5 cayados, 78 segmentados, 17 linfocitos, V.S.G. 132 mm. en la primera hora. Glucemia 0,90 mg/ml. Urea 0,66 mg/ml. Creatinina 1,37 mg/dl. Cloro 95 mEq/l. Sodio 128 mEq/l. Potasio 3,8 mEq/l. Calcio 9,30 mg/dl. Fósforo 1,8 mg/dl. GOT58 U.I./l. (n=18). GPT 43 U.I./l. (n=22). LDH 1.100 U.I./l. (n=240). CPK 348 U.I./l. (n=24) CPK-MB 3 U.I./l. Bilirrubina total 1,1 mg/dl. Fosfatasa alcalina 3 Un. Bodanzky. Proteínas totales 5,9 g/dl. con cociente albúminas globulinas de 0,91. Tiempo de coagulación 4'20". Actividad de protrombina 59%. Tiempo de cafalina caolín 20'1". Fibrinógeno 120 mg/dl. PDF entre 10 y 40 microg/ml. 120.000 plaquetas. Tromboelastograma con $Am = 67$ (n=48-52), $K = 3$ (n=7-11), $r = 9$ (n=9-13), I.P.T. = 67 (n=6-15). Test de Coombs directo e indirecto negativos. Crioaglutininas negativas. La orina presentó hematuria macroscópica.

Desde su ingreso, el paciente fue sometido a antibioticoterapia con eritromicina intravenosa a razón de 4 gramos cada día, cefotaxima 6 gramos día y tobramicina. Con este régimen terapéutico el paciente quedó afebril el 9.º día de tratamiento, consiguiéndose la retirada de la ventilación mecánica el 15.º día, tras un período de ventilación mandataria intermitente, pasando a planta posteriormente y persistiendo imágenes cicatriciales residuales en pulmón derecho durante un largo pe-

ríodo (Fig. 4).

Repetidos hemocultivos, así como cultivos de secreciones endobronquiales, fueron negativos. Las investigaciones de bacilos ácido alcohol resistentes también fueron reiteradamente negativas.

Una muestra de suero obtenida durante la fase aguda de la enfermedad reveló, mediante inmunofluorescencia indirecta, un título de anticuerpos frente a *Legionella pneumophila* serogrupo 1 de 1/64. Una segunda determinación, realizada un mes después, demostró seroconversión positiva, con una titulación de anticuerpos frente a *Legionella pneumophila* serogrupo 1 de 1/256.

DISCUSION

LA Enfermedad de los Legionarios es un proceso infeccioso, causado por bacilo Gram negativo, la *Legionella pneumophila*, capaz de agredir al hombre, provocando casos aislados esporádicos y brotes epidémicos. La mayor parte de las epidemias descritas han estado en relación con edificios públicos, frecuentemente hoteles y hospitales.

La infección por *Legionella pneumophila* ha sido relacionada con la presencia del germen en el medio. El germen ha sido identificado en el agua de ríos, lagos (30, 31), conducciones de agua (32), sin aparente relación con legionelosis humana. Incluso se han aislado Legionellas a partir de abastecimientos de agua potable (33, 34, 35). Best et al. (36) han demostrado la relación epidemiológica entre el aislamiento de *Legionella pneumophila* a partir de agua potable y la legionelosis nosocomial.

El agua caliente es más importante que el agua fría en la diseminación de la *Legionella pneumophila* (32, 37), ya que el crecimiento óptimo lo realiza a una temperatura de 39°C, circunstancia ésta aprovechable en su erradicación. Se ha encontrado relación entre el aislamiento de *Legione-*

lla pneumophila en agua de duchas (38), en agua de grifos (34) y la aparición de casos clínicos de la enfermedad. El sistema de agua potable era el reservorio en varias epidemias de legionelosis intrahospitalarias (33, 37). La *Legionella pneumophila* puede crecer en los depósitos de agua caliente, con riesgo de ser contraída la enfermedad durante la ducha o baño (37, 39).

También puede crecer la *Legionella pneumophila* en el agua de los circuitos y de las torres de refrigeración (40), contaminando el ambiente exterior al ser impulsada a través de las salidas de aire. Este tipo de reservorio ha sido responsable de varias epidemias (41, 42). Los brotes de legionelosis han sido atribuidos ocasionalmente a cercanas excavaciones (43, 44).

La gran incidencia y dispersión de los casos esporádicos hace pensar que existan muchas otras fuentes de contaminación, entre las que destacan las basuras, el estiércol y los escombros, como reservorios de la bacteria (45, 46). Es probable la existencia de focos endémicos de legionelosis (47, 48).

En la erradicación del germen de los depósitos hídricos y de las conducciones de agua se ha demostrado la eficacia de la cloración del agua a razón de 1-2 partes por millón, de cloro libre (34-38). En Pittsburgh, además de la cloración, se utilizó el calentamiento intermitente de las conducciones hídricas con chorros de agua a 60-70°C, con buen resultado (36).

El mecanismo de transmisión de la enfermedad es la inhalación de aerosoles que contengan el germen (49). Experimentalmente, han sido infectados animales mediante aerosoles contaminados con *Legionella pneumophila* (50).

También es posible contraer la enfermedad mediante la ingestión de agua potable, que contenga el germen (33, 34, 49), el cual podría colonizar la faringe con posterior microaspiración. Recientemente ha sido publicado un caso de contagio tras lavado gástrico con agua contaminada (51).

Si bien inicialmente fue rechazada la transmisión directa persona a persona (1, 52), diversos autores la propugnan (18, 53, 54, 55). Es posible la infección simultánea por Legionellas de dos especies diferentes (56). También es posible la aparición de formas neumónicas y no neumónicas de la enfermedad a partir de la misma

fuente de contagio; circunstancia ya sugerida por McDade y Fraser (1, 2), pero demostrada recientemente por Girod (57).

La Enfermedad de los Legionarios presenta un carácter multisistémico (58), habiendo sido localizado el agente etiológico en tejido pulmonar (2), linfáticos pulmonares (59), sangre (60, 61, 62), hígado (60), próstata (60), miocardio (62), riñón (60, 63), médula ósea (64), intestino (65), sistema nervioso central (19, 60).

La diseminación de la *Legionella pneumophila* en el organismo podría realizarse por vía linfática (59) o por vía hemática (61, 62). Es posible la reactivación de una infección latente por *Legionella pneumophila* contraída meses antes, tras una situación de inmunodepresión. Ignoramos el lugar donde el germen queda acantonado (66).

La afectación multisistémica origina un cuadro clínico y analítico considerado característico (26, 43, 52, 58, 59, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73), en cuya presentación nuestro grupo ha insistido recientemente (25).

El segundo caso clínico que presentamos puede considerarse como un ejemplo representativo de las manifestaciones clínicas consideradas como típicas de la Enfermedad de los Legionarios, ya que reúne, junto con una clínica pseudogripal de inicio, un cuadro de afectación pulmonar febril con infiltrado bronconeumónico e insuficiencia respiratoria grave, que requirió ventilación mecánica, acompañado de síntomas neurológicos, con desorientación y ataxia, que sólo cedieron avanzada la fase de convalecencia. También presentó: síntomas gastrointestinales, con diarrea; shock distributivo, que requirió expansión plasmática y drogas vasoactivas, para su control; afectación hepática con hepatomegalia y alteraciones analíticas; afectación renal con hematuria y retención ureica; trastornos reversibles de la coagulación, concordantes con las fases iniciales del shock. Además de hiponatremia e hipofosforemia.

No todos los pacientes afectados de Enfermedad de los Legionarios van a presentar un cuadro clínico tan sugestivo, ejemplo de ello es nuestro primer caso clínico. Además, las manifestaciones extrapulmonares no tienen un valor definitivo en el diagnóstico diferencial de una neumonía aguda en un paciente concreto y los datos bioquímicos tampoco son absolutamente característicos (19). Yu et

al. (7) consideran que el único signo que incide estadísticamente con mayor frecuencia en la Enfermedad de los Legionarios que en las neumonías de otras etiologías es la hiponatremia, la cual ha sido atribuida a síndrome de secreción inadecuada de ADH (43) y a reducción de la ingesta salina asociada con hipovolemia (74).

Una clínica similar a la considerada como característica de Enfermedad de los Legionarios puede ser observada en neumonías por psitacosis, fiebre Q, tularemia, mycoplasma pneumoniae, influenza, adenovirus y otras neumonías víricas (67, 68). Si bien es cierto que los enfermos de legionellosis es más probable que presenten encefalopatía inexplicada, hematuria y elevación de transaminasas que en las neumonías por neumococo o mycoplasma. Además, la extensión radiológica a otros lóbulos pulmonares es más frecuente durante la evolución de Enfermedad de los Legionarios que de las infecciones pulmonares por neumococo o por mycoplasma (70).

Miller (69) considera que en las primeras 24 horas tras la admisión, al menos 2/3 de los pacientes con Enfermedad de los Legionarios van a presentar tres de los siguientes cuatro hallazgos: 1. Prodomos de proceso vírico. 2. Tos, confusión o diarrea. 3. Linfopenia sin marcada neutrofilia. 4. Hiponatremia. La probabilidad diagnóstica aumenta si en los siguientes días los tests microbiológicos son negativos, si hay extensión radiológica, si hay tests de función hepática alterados o hipalbuminemia. A pesar de todo, muchos enfermos de legionellosis no se han beneficiado de una sospecha diagnóstica precoz, bien sea por impericia o por ausencia de una clínica sugestiva. Por tanto, dado el carácter salvador que supone la administración de eritromicina en las fases precoces de la enfermedad, realzamos el interés de mantener un alto nivel de sospecha y la realización de

tests diagnósticos específicos de este proceso frente a una sospecha diagnóstica fundada.

En las grandes series publicadas, la mayoría de los autores comunican una mortalidad por Enfermedad de los Legionarios entre el 13% (43) y el 16% (52). Estas cifras son drásticamente reducidas en los grupos de pacientes que se benefician de un diagnóstico precoz y una antibioticoterapia correcta, aumentando incluso al 75% en los casos contrarios (19). En las series del Wadsworth Medical Hospital (46) de Los Angeles, el 80% de los pacientes inmunodeprimidos que no recibieron eritromicina tras contraer Enfermedad de los Legionarios murieron.

Los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad subyacente grave presentan una mortalidad cercana al 50% (4, 75). Conviene recordar la demostrada susceptibilidad de los pacientes receptores de trasplantes renales (76), cardíacos (77) y de médula ósea (78) a contraer infección hospitalaria por *Legionella pneumophila*.

La evolución desfavorable frecuentemente viene mediada por la aparición de insuficiencia respiratoria aguda grave, shock séptico, insuficiencia renal aguda, coagulopatías. La infección pulmonar con *Legionella pneumophila* es capaz de generar un síndrome de distress respiratorio del adulto (79), habiendo sido descrita lesión endotelial pulmonar inducida por endotoxinas en la Enfermedad de los Legionarios (80). Probablemente las liposacaridasas o los inmunocomplejos jueguen un importante papel en la formación de anticuerpos citotóxicos antiendoteliales.

La envoltura celular de la *Legionella pneumophila* tiene la estructura típica de los bacilos Gram negativos (81, 82, 83, 84); por tanto, el shock y la coagulación intravascular diseminada durante Enfermedad de los Legionarios pueden ser una manifestación de endotoxemia (85). El shock acompañado a la neumonía por Enfermedad de los Legionarios ha sido múltiples veces reseñado (86, 87, 79). Posiblemente la *Legionella pneumophila* cause lesión endotelial y agregación plaquetaria como consecuencia de la activación del complemento, iniciándose una secuencia de acontecimientos que conllevan la trombosis microvascular extensa. No es excepcional la incidencia de coagulación intravascular diseminada en la Enfermedad de los Legionarios (56,

73, 88), siendo ocasional la incidencia de púrpura trombocitopénica trombótica (89).

Dado que la clínica no siempre es sugestiva y que el diagnóstico debe realizarse precozmente, ya que la administración temprana de eritromicina puede ser salvadora, coincidimos con Yu et al. (7) en la necesidad de disponer a nivel hospitalario, en las zonas de alta incidencia de Enfermedad de los Legionarios, de tests serológicos específicos de *Legionella pneumophila*, así como inmunofluorescencia directa (90, 91) y cultivos específicos (60, 92, 93, 94, 104). Debemos considerar que el crecimiento de una bacteria patógena en cultivo procedente de aspirado transtraqueal no excluye el diagnóstico de Enfermedad de los Legionarios (43, 52, 60, 68). Casos perfectamente bien documentados de esta enfermedad han sido reseñados coincidiendo con infección pulmonar por *Klebsiella pneumoniae* (4, 43, 52) y otros agentes bacterianos.

Ya que no hay ningún test máximamente sensible o específico de Enfermedad de los Legionarios recomendamos realizar cultivos, inmunofluorescencia directa e inmunofluorescencia indirecta en todos los casos en que clínicamente se sospeche este proceso. Ante la sospecha clínica de Enfermedad de los Legionarios es necesario realizar una toma de muestras de secreciones bronquiales mediante una sonda de aspiración protegida, una fibrobroncoscopia o una punción transtraqueal, remitiendo la muestra inmediatamente al laboratorio para realizar cultivo e inmunofluorescencia directa. La muestra obtenida se remitirá congelada o en fresco según que el período de recepción sea superior o no a 4 ó 5 horas. La obtención de esta muestra puede ser realizada previamente a la administración de eritromicina, la cual puede negativizar estas investigaciones rápidamente (60). Consideramos adecuada la obtención de muestras de secreciones bronquiales a través de aspirado transtraqueal. También pueden obtenerse positividades en muestras de esputo (91) y en las procedentes de lavado bronquial (75).

Simultáneamente deben ser remitidas al laboratorio muestras de sangre completa para cultivo (60), muestras de suero para detección del título de anticuerpos antilegionella (95, 96, 97, 98, 99, 100, 101) y muestras de orina para la detección del antígeno urinario (102, 103). Estas determinaciones

BIBLIOGRAFIA

deben de realizarse semanalmente, intentando la confirmación del diagnóstico de presunción, aunque ésta sea retrospectiva, como en uno de nuestros pacientes, que presentó seroconversión positiva, al verse multiplicada por 4 la titulación de anticuerpos antilegionella original, al cabo de un mes, lo cual no impidió un tratamiento precoz y eficaz con eritromicina.

Este mismo esquema diagnóstico debe ser aplicado también en toda neumonía de etiología incierta o con mala respuesta al tratamiento. Ya que la Enfermedad de los Legionarios presenta una gravedad acrecentada cuando afecta a huéspedes inmunodeprimidos (4, 68, 75), deberá realizarse, en estos casos, biopsia pulmonar abierta, como método para obtener muestra de tejido sobre el que se realizará inmunofluorescencia directa y cultivo. Idéntica indicación es válida para aquellas situaciones de infección pulmonar grave, no identificada etiológicamente o con escasa respuesta al tratamiento, que pongan en peligro inminente la vida del enfermo.

Concluimos enfatizando sobre la incidencia creciente de este proceso en nuestro país, donde sería un grave error considerarlo como una rareza. Es imprescindible un perfecto conocimiento de sus aspectos clínicos fundamentales, de las diferencias de la incidencia de síntomas acompañantes y variaciones evolutivas entre unos enfermos y otros, como ha quedado reflejado en los casos presentados. Por tanto, recomendamos un elevado nivel de sospecha diagnóstica de esta enfermedad, que puede encontrarse frecuentemente al investigar adecuadamente cuadros infecciosos pulmonares sin etiología confirmada. Suggerimos una mayor disponibilidad de tests diagnósticos específicos y medios de cultivo adecuados (104), así como un mayor grado de información en cuanto a los casos diagnosticados y sus aspectos epidemiológicos.

- FRASER, D. W.; TSAI, T. R.; ORENS-TEIN, W., et al.: «Legionnaires Disease: description of an epidemic of pneumonia». N. ENGL. J. MED., 1977, 297:1189.
- McDADE, J. E.; SHEPARD, CH. C.; FRASER, D. W., et al.: «Legionnaires Disease. Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease». N. ENGL. J. MED., 1977, 297:1197.
- FOY, H.; BROOME, C.; HAYAS, P., et al.: «Legionnaires Disease in a prepaid medical care group in Seattle 1963-1975». LANCET, 1979, 1:767.
- GUMP, D. W.; FRANK, R. O.; WINN, W. C., et al.: «Legionnaires Disease in patients with associated serious disease». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:538.
- MCFARLAND, J. T.; FINCH, R. G.; WARD, M. J.; MACRAE, A. D.: «Hospital study of adult community acquired pneumonia». LANCET, 1982, 6:255.
- KENNEDY, D.; BORLAND, W.: «How common is legionnaires' disease?». LANCET (Ed. Esp.), 1983, 360.
- YU, V. L.; KROBOTH, F. J.; SHONNARD, J., et al.: «Legionnaires' Disease: New clinical perspective from a prospective pneumonia study». AM. J. MED., 1982, 73:357.
- «Respiratory illness. Benidorm episode Legionnaires' disease». Weekly Rep. Commun. DIS. SCOTLAND, 1977, 77-33:i.
- LAWSON, J. H.: «Legionnaires' disease. The Benidorm episode». SCOT. MED. J., 1978, 23:121.
- GRIST, N.; REID, D.; NAJERA, R.: «Legionnaires' disease and the traveller». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:563.
- REID, D.; GRIST, N.; NAJERA, R.: «A combined Spanish-Scottish study». WHO BULLETIN, 1978, 56:117.
- BOYD, J. F.; BUCHANAN, W.; McLEODT, T., et al.: «Pathology of five scottish deaths from pneumonia illnesses acquired in Spain due to Legionnaires' disease agent». J. CLIN. PATHOL., 1978, 31:809.
- ZABALA, P.; FRIEYRO, E.; BOUZA, E., et al.: «Enfermedad de los Legionarios en un varón de la provincia de Madrid afecto de leucemia linfóide crónica». MED. CLIN. (Barc.), 1979, 73:1.
- URBANO MARQUEZ, A.; ROZMAN, C.: «Enfermedad de los Legionarios en Cataluña». MED. CLIN. (Barc.), 1980, 74:124.
- GATELL ARTIGAS, J.; SASAL, M.; SORIANO, E.; GARCIA, J.: «Un nuevo caso de Enfermedad de los Legionarios». MED. CLIN. (Barc.), 1980, 74:384.
- COMA, R.; VALVERDE, A.; HERNANDO, A.; POZO, F.: «Caso esporádico de Enfermedad de los Legionarios. ¿Nuevos aspectos clínicos?». MED. INTENSIVA, 1980, 4:234.
- CEREIJO, J.; CAMBRONERO, A.; NAVARRO, A.: «Enfermedad de los Legionarios. A propósito de un caso». REV. CLIN. ESP., 1980, 157:117.
- SANCHEZ, F.; NAVARRO, A.; SORIANO, F.; CAPARROS, T.: «Posible transmisión intrahospitalaria de la Enfermedad de los Legionarios en una UVI. Estudio de cuatro casos». Abstracts de la XV Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Sevilla, 1980, p. 112.
- RODRIGUEZ CREIXEMS, M.; BOUZA, E.; SORIANO, E., et al.: «Enfermedad de los Legionarios. Experiencia con 27 casos». MED. CLIN. (Barc.), 1981, 77:349.
- FERNANDEZ YARRITU, L.; AYENSA, C.; MORENO, E., et al.: «Enfermedad de los Legionarios: dos casos». MED. INTENSIVA, 1981, 5:261.
- SANCHEZ, F.; NAVARRO, A.; SORIANO, F.; CAPARROS, T.: «Enfermedad de los Legionarios en Medicina Intensiva. A propósito de 4 observaciones». MED. INTENSIVA., 1981, 5:195.
- SANTOS, A.; MERINO, A.; ARTIAGUITIA, N., et al.: «Terapia intensiva de la neumonía por Legionella». MED. INTENSIVA, 1981, 5, 4:201.
- AGUIRRE, C.; MARTINEZ LUENGAS, F.; MONTEJO, A.; PASTOR, A.: «Enfermedad de los Legionarios. Estudio de 4 pacientes en Vizcaya». GACETA MEDICA BILBAO, 1981, 78:55.
- LINARES, P.; SESMA, P.; AMADOR, L., et al.: «Primer caso de Enfermedad de los Legionarios descrito en Galicia». MED. CLIN. (Barc.), 1983, 81:187.
- LUNA, M.; HERNANDO, A.; MATEOS, J., et al.: «Enfermedad de los Legionarios: Aspectos fundamentales». MEDICINA MILITAR, 1983, 39, 4:24.
- BOUZA, S.; RODRIGUEZ CREIXEMS, M.: «Enfermedad de los Legionarios». MED. CLIN. (Barc.), 1979, 73:396.
- OTERO, M.; ANDA, P.; FERNANDEZ, M., et al.: «Enfermedad de los Legionarios en España». LANCET (Ed. esp.), 1983, 3:149.
- PERALES, I.; MICHAUS, L.; AGUD, J., et al.: «Brote de Legionelosis en España». MED. CLIN. (Barc.), 1983, 81:546.
- MARTINEZ PEREZ, E.: Comunicación personal.
- FLIERMANS, C.; CHERRY, W.; ORRISON, L.: «Isolation of Legionella pneumophila from non epidemic related aquatic habitats». APPL. ENVIRON. MICROBIOL., 1979, 37:1239.
- TOBIN, J.; SWANN, R.; BARTLETT, C.: «Isolation of Legionella pneumophi-

- la from water system: methods and preliminary results». BR. MED. J., 1981, 282:515.
32. DENNIS, P.; TAYLOR, J.; FITZGEORGE, R.; BARTLETT, C.: «Legionella pneumophila in water plumbing systems». LANCET, 1982, 949.
 33. STOUT, J.; YU, L.; VICKERS, R.; SHONNARD, J.: «Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburgh pneumonia agent». LANCET, 1982, 471.
 34. TOBIN, J.; BARTLETT, C.; WAITKINS, S.: «Legionnaires' disease: Further evidence to implicate water storage and distribution systems as sources». BR. MED. J., 1981, 282.
 35. WADOWSKY, R.; YEE, R.; MEZMAR, L., et al.: «Hot water systems as source of Legionella pneumophila in hospital and non hospital plumbing fixtures». APPL. ENVIRON. MICROBIOL., 1982, 1:1073.
 36. BEST, M.; YU, L.; STOUT, J., et al.: «Legionelláceas en el abastecimiento de agua hospitalario». LANCET (Ed. esp.), 1983, 3, 6:417.
 37. FISHER-HOCH, S.; SMITH, M.; COLBOURNE, J.: «Legionella pneumophila in hospital hot water cylinders». LANCET, 1982, 1073.
 38. TOBIN, J.; BEARE, J.; DUNNILL, M.: «Legionnaires' disease in a transplant unit: Isolation of the causative agent from shower baths». LANCET, 1980, ii:118.
 39. CORDES, L.; WIESENTHAL, A.; GORMAN, G.: «Isolation of Legionella pneumophila from hospital shower heads». ANN. INTERN. MED., 1981, 94:195.
 40. BAND, J.; LA VENTURE, M.; DAVIS, J.: «Epidemic Legionnaires' disease: airborne transmission down a chimney». JAMA, 1981, 245:2404.
 41. GLICK, T.; GREGG, M.; BERMAN, et al.: «Pontiac fever: An epidemic of unknown etiology in a health department. I: Clinical and epidemiological aspects». AM. J. EPIDEMIOLOG., 1978, 107:149.
 42. DONDERO, T.; RENDTORFF, R.; MALLISON, G., et al.: «An outbreak of legionnaires' disease associated with a contaminated air-conditioning cooling tower». N. ENGL. J. MED., 1980, 302:365.
 43. KIRBY, B. D.; SNYDER, K.; MEYER, R.; FINEGOLD, S.: «Legionnaires' disease: Report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature». MEDICINE, 1980, 59:188.
 44. THACKER, S.; BENNET, J.; TSAI, T., et al.: «An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires' disease bacterium». J. INFECT. DIS., 1978, 138:512.
 45. EICKHOFF, T.: «Epidemiology of Legionnaires' disease». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:499.
 46. HALEY, C.; COHEN, M.; HALTER, J.; MEYER, R.: «Nosocomial Legionnaires' disease: a continuing common-source epidemic at Wadsworth Medical Center». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:583.
 47. EDELSTEIN, P.: «What to do about Legionella?». JAMA, 1983, 249:3214.
 48. MUDER, R.; YU, V.; McCLURE, J., et al.: «Nosocomial Legionnaires' disease uncovered in a prospective pneumonia study». JAMA, 1983, 249:3184.
 49. BROOME, C.; FRASER, D.: «Epidemiological aspects of Legionellosis». EPIDEMIOLOG. REV., 1981, 1:1.
 50. BASKERVILLE, A.; FITZGEORGE, R.; BROSTEM, M., et al.: «Experimental transmission of Legionnaires' disease by exposure to aerosols of Legionella pneumophila». LANCET, 1981, 2:389.
 51. DOURNON, E.; BURE, A.; DESPLACES, N., et al.: «Legionnaires' disease related to gastric lavage with tap water». LANCET, 1982, 797.
 52. KIRBY, B.; SNYDER, K.; MEYER, R.; FINEGOLD, S.: «Legionnaires' disease: clinical features of 24 cases». ANN. INTERN. MED., 1978, 89:297.
 53. LOVE, W.; CHAUDHURI, A.; CHIN, K.; FALLON, R.: «Possible case to case transmission of Legionnaires' disease». LANCET, 1978, 2:1249.
 54. SARAVOLATZ, L.; ARKING, L.; WENTWORTH, B.; QUINN, E.: «Prevalence of antibody to the legionnaires' disease bacterium in hospital employees». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:601.
 55. CARPBELL, W.; CHAUDHURI, A.; CHIN, K.; FALLON, R.: «Transmission of Legionnaires disease». LANCET, 1979, 1:359.
 56. DOWLING, J.; KROBOTH, F.; KARPF, M., et al.: «Pneumonia and multiple lung abscesses caused by dual infection with Legionella miedadei and legionella pneumophila». AM. REV. RESPIR. DIS., 1983, 127:121.
 57. GIROD, J. G.; RELCHMAN, R.; WINN, W., et al.: «Pneumonic and nonpneumonic forms of legionellosis». ANN. INTERN. MED., 1982, 142:545.
 58. TSAI, T.; FINN, D.; PLIKYTIS, B., et al.: «Legionnaires' disease, clinical features of the epidemic in Philadelphia». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:509.
 59. WEISENBURGER, D.; RAPPAPORT, H.; AHLUWALIA, M., et al.: «Legionnaires disease». AM. J. MED., 1980, 69:476.
 60. EDELSTEIN, P.; MEYER, R.; FINEGOLD, S.: «Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease». AM. REV. RESPIR. DIS., 1980, 121:317.
 61. EDELSTEIN, P.; MEYER, R.; FINEGOLD, S.: «Isolation of Legionella pneumophila from blood». LANCET, 1979, 750.
 62. WHITE, H.; FELTON, W.; SUN, C.: «Extrapulmonary histopathologic manifestations of legionnaires disease. Evidence for myocarditis and bacteremia». ARCH. PATHOL. LAB. MED., 1980, 104:287.
 63. MORMAN, S.; HARDIN, N.; WINN, W.: «Pyelonephritis associated with legionella pneumophila serogroup 4». ANN. INTERN. MED., 1980, 93:835.
 64. WEISENBURGER, D.; HELMS, C.; RENNER, E.: «Sporadic legionnaire disease. A pathologic study of 23 fatal cases». ARCH. PATHOL. LAB. MED., 1981, 105:130.
 65. FLOGLIANI, J.; DOMENGET, J.; HOHN, B., et al.: «Maladie des legionnaires avec localisation digestive». NOUV. PRESSE MED., 1982, 11:2699.
 66. NAOT, Y.; BROWN, A.; ELDER, E., et al.: «IgM and IgG antibody response in two immunosuppressed patients with legionnaires' disease. Evidence of reactivation of latent infection». AM. J. MED., 1982, 73:791.
 67. «The Diagnosis of Legionnaires' disease». Editorial. ANN. INTER. MED., 1978, 89:413.
 68. SWARTZ, M. N.: «Clinical aspects of Legionnaires' disease». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:492.
 69. MILLER, A. C.: «Early clinical differentiation between Legionnaires' disease and other sporadic pneumonias». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:526.
 70. HELMS, CH.; VINER, J. P.; STURM, R. H., et al.: «Comparative features of Pneumococcal, Mycoplasmal and Legionnaires' disease pneumonias». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:543.
 71. FERNANDEZ YARRITU, L.; AYENSA, C.; MORENO, E., et al.: «Enfermedad de los Legionarios». MED. INTENSIVA, 1981, 5:213.
 72. KENNEDY, D.; BONE, I.; WEIR, A., et al.: «Early diagnosis of Legionnaires' disease. Distinctive neurological findings». LANCET, 1981, i:940.
 73. GREGORY, D.; SCHAFFNER, W.; ALFORD, R.: «Legionnaires' disease: The expanding clinical spectrum». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:518.

74. MILLER, A. C.: «Hyponatraemia in Legionnaires' disease». BR. MED. J., 1982, 284.
75. SARAVOLATZ, L. D.; BURCH, K.; FISHER, E., et al.: «The compromised host and legionnaires' disease». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:533.
76. ENGLAND, A.; FRASER, D.; PLIKAYTIS, B., et al.: «Sporadic legionellosis in the United States». ANN. INTERN. MED., 1981, 94:164.
77. COPELAND, J.; WIEDEN, M.; FEINBER, W., et al.: «Legionnaires' disease following cardiac transplantation». CHEST., 1981, 79:669.
78. KUGLER, J.; ARMITAGE, J.; HELMS, CH., et al.: «Nosocomial legionnaires' disease. Occurrence in recipients of bone marrow transplants». AM. J. MED., 1983, 74:281.
79. NUSSER, R.; TARKOFF, M.: «Legionnaires disease causing adult respiratory distress syndrome». WEST. J. MED., 1978, 128:443.
80. WARD, P.: «Immunology and immunopathology of legionnaires' disease». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:506.
81. CHANDLER, F.; COLE, R.; HICKLIN, M., et al.: «Ultrastructure of the legionnaires disease bacterium: a study using transmission electron microscopy». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:642.
82. GRESS, F.; MYEROVITZ, R.; PASCULLE, A., et al.: «The ultrastructural morphologic features of Pittsburgh pneumonia agent». AM. J. PATHOL., 1980, 101:63.
83. DONOWITZ, G.: «Legionella miedadei pneumonia. Historical perspective of a new pneumonia». CHEST., 1982, 82:665.
84. URBANO MARQUEZ, A.; ESTRUCH, R.; ROZMAN, C.: «Legionella pneumophila y agentes legionella like. Clasificación actual». MED. CLIN. (Barc.), 1981, 76:77.
85. WONG, K.; MOSS, C.; HOCHSTEIN, D., et al.: «Endotoxicity of the legionnaires disease bacterium». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:624.
86. LEWIN, S.; BRETTMAN, L.; GOLDSTEIN, E.: «Legionnaires' disease: a cause of severe abscess forming pneumonia». AM. J. MED., 1979, 67:339.
87. EDELSTEIN, P.; MEYER, R.; FINEGOLD, S.: «Long-term follow-up of two patients with pulmonary cavitation caused by Legionella pneumophila». AM. REV. RESPIR. DIS., 1981, 124:90.
88. MEENHORST, P. L.; MEER, J. W.; BORST, J.: «Sporadic cases of Legionnaires' disease in the Netherlands». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:529.
89. RIGGS, S.; WRAY, N.; WADDELL, C.: «Thrombotic Thrombocytopenic purpura complicating Legionnaires' disease». ARCH. INTERN. MED., 1982, 142:2275.
90. CHERRY, W.; PITTMAN, B.; HARRIS, P., et al.: «Detection of Legionnaires' disease bacteria by direct immunofluorescent staining». J. CLIN. MICROBIOL., 1978, 8:329.
91. BROOME, C.; CHERRY, W.; WINN, W.; McPHERSON, B.: «Rapid diagnosis of Legionnaires' disease by direct immunofluorescent staining». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:1.
92. FEELEY, J. C.; GORMAN, G. W.; WEAVER, R., et al.: «Primary isolation media for the Legionnaires' disease bacterium». J. CLIN. MICROBIOL., 1978, 8:320.
93. FEELEY, J. C.; GIBSON, R.; GORMAN, G., et al.: «Charcoal-yeast extract agar: Primary isolation medium for Legionella pneumophila». J. CLIN. MICROBIOL., 1979, 10:437.
94. VICKERS, R.; BROWN, A.; GARRITY, G., et al.: «Dye-containing buffered charcoal-yeast extract medium for differentiation of members of the family Legionellaceae». J. CLIN. MICROBIOL., 1981, 13:380.
95. WILKINSON, H.; FIKES, B.; CRUCE, D., et al.: «Indirect immunofluorescence test for serodiagnosis of Legionnaires disease: Evidence for serogroup diversity of Legionnaires disease bacterial antigens and for multiple specificity of human antibodies». J. CLIN. MICROBIOL., 1979, 9:379.
96. WILKINSON, H.; FARSHY, C.; FIKES, B., et al.: «Measure of Immunoglobulin G, M and A specific titers against Legionella pneumophila and inhibition of titers against nonspecific Gram-negative bacterial antigens in the indirect immunofluorescence tests for Legionellosis». J. CLIN. MICROBIOL., 1979, 10:685.
97. WILKINSON, H.; CRUCE, D.; BROOME, C.: «Validation of Legionella pneumophila indirect immunofluorescence assay with epidemic sera». J. CLIN. MICROBIOL., 1981, 13:139.
98. HARRISON, T.; TAYLOR, A.: «Diagnosis of Legionella pneumophila infections by means of formalised yolk sac antigens». J. CLIN. PATHOL., 1982, 35:211.
99. TAYLOR, A.; HARRISON, T.; DIGHERO, M.; BRADSTREET, P.: «False positive reactions in the indirect fluorescent antibody test for Legionnaires' disease eliminated by use of formalised yolk-sac antigen». ANN. INTERN. MED., 1979, 90:686.
100. FARSHY, C.; KLEIN, G.; FEELEY, J., et al.: «Detection of antibodies to Legionnaires' disease organism by Microagglutination and Micro-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay tests». J. CLIN. MICROBIOL., 1978, 7:327.
101. AGUILAR, L.; GOMEZ, J.; SORIANO, F., et al.: «Detección de anticuerpos microaglutinantes anti Legionella pneumophila y su significación epidemiológica». REV. CLIN. ESP., 1981, 163:235.
102. SATHAPATAYAVONGS, B.; KOHLER, R.; WHEAT, L.; WHITE, A.: «Rapid diagnosis of Legionnaires' disease by Urinary Antigen Detection». AM. J. MED., 1982, 72:576.
103. KOHLER, R.; ZIMMERMANS, S.; WILSON, E.: «Rapid Radioimmunoassay diagnosis of Legionnaires' disease by detection of Urinary Antigen and partial Characterization of the antigen». ANN. INTERN. MED., 1981, 94:601.
104. BOUZA, E.; RODRIGUEZ-CREIXEMS, M.: «Aislamiento de Legionella pneumophila en muestras clínicas». MED. CLIN. (Barc.), 1984, 82:187.