

El tratamiento antibiótico de la legionelosis

Ester Calbo y Javier Garau

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Medicina. Hospital Mútua de Terrassa. Universidad de Barcelona. España.

Se cumplen 30 años desde la descripción inicial del brote de neumonía por *Legionella pneumophila* (NLP) en 1976 en la que hubo 221 afectados con una mortalidad del 15%¹.

La perspectiva que nos brinda el tiempo transcurrido permite afirmar que la NLP es actualmente una importante causa de neumonía aguda de la comunidad (NAC) en nuestro país, sobre todo en su cuenca mediterránea. Es, en general, una enfermedad esporádica, a pesar de la repercusión mediática y la alarma social que generan los brotes epidémicos, siendo los casos esporádicos el 65 al 75% de todos los declarados^{2,3}.

Hoy NLP constituye aproximadamente entre el 2 y el 15%⁴ de las NAC que requieren hospitalización y es la segunda causa de NAC entre los enfermos graves ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁵, tras la neumonía neumocócica. No obstante, no conocemos con exactitud la incidencia de la NLP en pacientes ambulatorios por lo que estas cifras probablemente no reflejan su incidencia real.

La familia *Legionellaceae* comprende 49 especies distintas, de las cuales 20 son capaces de causar infección en humanos. La gran mayoría de legionelosis se deben a *L. pneumophila* serogrupo I, de un total de 16 serogrupos distintos. Se sabe muy poco de la patogenicidad de las cepas que producen infección en la especie humana, aunque la evidencia que nos brindan brotes recientes indica la poca virulencia de algunas de estas cepas, con cifras de mortalidad inferiores al 1%⁶.

El reservorio natural de *L. pneumophila* son los ríos, lagos y estanques. Desde aquí puede colonizar los sistemas de abastecimiento de agua de las ciudades pudiendo contaminar cualquier estructura que requiera agua para su funcionamiento (aires acondicionados, torres de refrigeración o sistemas de agua recirculante) y llegar así al ámbito hospitalario, constituyendo una causa potencial bien conocida de neumonía nosocomial.

La NLP afecta con frecuencia, a personas previamente sanas, mayoritariamente varones^{7,8}.

Por otra parte, el huésped de edad avanzada, con comorbilidad (enolismo, enfermedad pulmonar obstructiva, tabaquismo), o con inmunodepresión, es especialmente susceptible. Los pacientes con déficit en inmunidad celular, como los trasplantados, son también especialmente susceptibles frente a *L. pneumophila*.

Existen varias opciones terapéuticas frente a NLP que vienen condicionadas por la naturaleza intracelular del patógeno; es preciso pues, que el antibiótico penetre bien y sea activo a nivel intracelular. Eritromicina ha sido durante muchos años el fármaco de primera elección, con una posología incómoda, frecuente intolerancia gastrointestinal y una incidencia de efectos adversos, algunos de ellos potencialmente graves, no despreciable. La experiencia adquirida en estos 30 años sugiere la eficacia de otros compuestos como doxiciclina, trimetoprima-sulfametoxazol y más recientemente claritromicina, azitromicina y las nuevas fluoroquinolonas.

No existen estudios prospectivos aleatorizados que diriman la cuestión de cuál es el mejor de los tratamientos posibles. Las dificultades para llevar a término estos estudios son patentes. Por una parte, a pesar de que el diagnóstico de NLP se ha simplificado enormemente desde la introducción de la detección de antígeno en orina, sigue existiendo en determinadas circunstancias, la necesidad de ofrecer cobertura empírica para esta infección, habida cuenta de la eventual infección por otros serogrupos u otras especies de *Legionella*, no detectados por dicha prueba. Por otra parte, los rangos de mortalidad tan dispares entre las diferentes poblaciones infectadas, inferior al 1% en algunos brotes epidémicos recientes⁶ hasta pudiendo llegar a 80%, en la infección nosocomial del paciente inmunodeprimido, señalan la importancia capital del huésped y, probablemente, la distinta virulencia de la cepa infectante. Todo ello dificulta extraordinariamente la posibilidad de realizar un estudio comparativo convenientemente aleatorizado entre las diferentes opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Careciendo pues de una evidencia basada en ensayos clínicos comparativos aleatorizados, debemos fundamentar nuestra elección en los datos proporcionados por los estudios *in vitro*, por los que nos brinda el modelo animal y, finalmente, por la experiencia clínica observacional acumulada.

En los primeros, eritromicina, claritromicina, doxiciclina, trimetoprima-sulfametoxazol han demostrado actividad bacteriostática, en contraposición a fluoroquinolonas y azitromicina que son bactericidas⁹. Recientemente telitromicina, tygeciclina y algunas estreptograminas han sido probadas con aparentes buenos resultados^{10,11}. Sin embargo, en el modelo experimental celular, son las fluoroquinolonas, como clase, las que presentan una mayor actividad intrínseca, bactericida y un efecto postantibiótico más prolongado, frente a *L. pneumophila*¹².

En el modelo animal, fluoroquinolonas, azitromicina y algunos ketólidos son mucho más activos que eritromicina, claritromicina o tetraciclinas. Su superioridad podría atribuirse a las propiedades previamente descritas: capacidad bactericida, efecto postantibiótico e incluso a su actividad antiinflamatoria, además de su excelente penetra-

Correspondencia: Dr. J. Garau.
Departamento de Medicina.
Hospital Mútua de Terrassa.
Pl. Dr. Robert, 5. 08221 Terrassa. Barcelona. España.
Correo electrónico: medinfec@mutuaterrassa.es

Manuscrito recibido el 6-3-2006; aceptado el 8-3-2006.

ción intracelular. Debe destacarse la gran actividad de azitromicina en estos modelos, consiguiéndose con 2 días de administración supervivencias y aclaramientos pulmonares de *L. pneumophila* óptimos comparados con 5 días de levofloxacino^{13,14}.

En cuanto a la información clínica se refiere, proviene de estudios observacionales. En el último año, con el estudio de Falcó et al¹⁵ en el presente número de *EIMC*, son cuatro los estudios de NLP, que comparan el tratamiento con macrólidos frente a quinolonas, todos ellos de autores españoles^{6,15-17} y con más de 100 pacientes en cada serie. A diferencia del trabajo de Falcó et al¹⁵ los tres estudios restantes demuestran algún tipo de superioridad de fluoroquinolonas (mayoritariamente levofloxacino) frente a macrólidos (aquí más disperso entre eritromicina, claritromicina y azitromicina) en las variables clínicas analizadas, ya sea estancia media, defervescencia, existencia de complicaciones o estabilidad clínica. Ninguno de ellos, ni por diseño ni por sus resultados, ayuda a reconocer el antimicrobiano asociado a una menor mortalidad. De hecho, el mensaje más importante que se extrae de los estudios citados, es la baja mortalidad actual de NLP adecuadamente tratada.

La aparente falta de diferencias entre ambos tratamientos en el estudio de Falcó et al¹⁵ puede ser explicada por una parte, por el pequeño número de pacientes tratados con levofloxacino, 18 (16%) frente a los 95 (84%) tratados con macrólidos, así como a la presencia de características clínicas generalmente asociadas a una peor respuesta (ingreso en UCI, categorías IV y V del índice pronóstico de gravedad, inmunosupresión, diagnóstico más tardío, día del diagnóstico respecto al ingreso) entre los pacientes tratados con levofloxacino, comparado con los pacientes tratados con azitromicina, si bien la mayoría de estas diferencias, consideradas aisladamente, no fueron significativas.

Como ya se ha dicho, en los cuatro estudios citados la mortalidad es llamativamente baja, alrededor del 5%. El estudio de Blázquez et al⁶ corresponde a la descripción de un brote epidémico, en la serie de Sabrià et al¹⁶ y en la de Falcó et al¹⁵ el 52 y el 19% de los casos respectivamente son epidémicos y en el estudio de Mykietiuk et al¹⁷ se describen casos esporádicos recogidos en un intervalo de 8 años. La virulencia de la cepa infectante, el diagnóstico precoz debido a la alta sospecha clínica y al uso de la detección del antígeno en orina en el contexto epidemiológico de un brote, así como la relativamente reciente incorporación de fluoroquinolonas y azitromicina al arsenal terapéutico explican probablemente estos resultados. Aunque escapa al objetivo del estudio de Falcó et al¹⁵, hubiese sido interesante disponer de más datos sobre la categoría del índice pronóstico de gravedad, el tiempo del diagnóstico respecto a la fecha de admisión y tiempo hasta el inicio del tratamiento así como sobre la presencia de factores de riesgo en el grupo de pacientes que murieron.

La otra gran cuestión que hay que resolver, una vez decidido el fármaco, es la duración del tratamiento. Las recomendaciones no se pueden fundamentar más que en el perfil farmacocinético de los antibióticos y en datos clínicos escasos disponibles. Existen experiencias recientes de tratamientos cortos además de las que nos proporciona el modelo animal. Yu et al¹⁸ realizó un análisis de 75 casos de NLP tratados con levofloxacino, extraídos de 6 ensayos

clínicos de NAC mostrando una tasa de curación clínica superior al 90% tanto en las NLP moderadas como en las graves, sin documentar ningún episodio de recaída ni muerte. A destacar que en este estudio 13 pacientes, cinco de ellos con NAC grave, recibieron tan sólo 5 días en dosis altas (750 mg/día) de levofloxacino con curación clínica en 12 de los 13 casos. Respecto a azitromicina, Plouffe et al¹⁹ describieron 25 casos de NLP tratados con 500 mg/día de azitromicina durante un promedio de 8 días, con curación de 22 de 23 casos.

Las guías actualmente vigentes recomiendan de 10 a 21 días^{20,21}. La decisión final debe sustentarse no sólo en el perfil farmacocinético del antibiótico sino también en características del huésped y del proceso, como son el estado inmunitario, la presencia de complicaciones supurativas extrapulmonares, el retraso en la instauración del tratamiento inicial y en la respuesta inicial al antibiótico elegido.

En la era de la evidencia científica es difícil responder a la pregunta de cuál es el mejor de los antibióticos posibles para el tratamiento de NLP en términos de supervivencia. Sabemos que el tratamiento discordante es pocas veces causa de fracaso terapéutico en pacientes con NAC²² y que la mortalidad en esta patología persiste prácticamente inmodificada a pesar de disponer de antibióticos más activos y con mejor perfil farmacocinético. En el umbral del siglo XXI, el diagnóstico etiológico precoz, la hospitalización de pacientes de riesgo, la instauración precoz del tratamiento antibiótico²³, y el adecuado tratamiento de las complicaciones serán, en última instancia, los factores que reducirán la mortalidad en la NAC. Resta a determinar el papel de los agentes inmunomoduladores, corticoides y otros, en este contexto.

Bibliografía

- Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham MJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic pneumonia. *N Engl J Med*. 1977;297:1189-97.
- Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in Legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35:1039-46.
- Joseph CA, Harrison TG, Ilijic-Car D, Bartlett CL. Legionnaires' disease in residents of England and Wales: 1998. *Commun Dis Public Health*. 1999;2: 280-4.
- Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med*. 1997;337:682-7.
- Torres A, Serra-Batllés J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144: 312-8.
- Blázquez-Garrido RM, Espinosa-Parra FJ, Alemany-Francés L, Ramos-Guevara RM, Sánchez-Nieto JM, Segovia-Hernández M, et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis*. 2005;40:800-6.
- Falguera M, Sacristán O, Nogues A, Ruiz-González A, García M, Manonelles A, et al. Non severe community-acquired pneumonia. Correlation between cause and severity or comorbidity. *Archiv Intern Med*. 2001;161:1866-72.
- Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Domínguez J, Morena J, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumophila* and other community acquired pneumonias. *Chest*. 1998;113: 1195-200.
- Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis*. 1995;21:S265-S76.
- Baltch AL, Smith RP, Ritz WJ, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effect of thelithromycin and comparative antibiotics against intracellular *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemotherapy*. 2000;46:51-5.
- Edelstein PH, Weiss WJ, Edelstein MAC. Activities of tigecycline against *Legionella pneumophila in vitro* and in guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:533-40.

12. Comparative *in vitro* activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against *Legionella* spp. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:S41-S6.
13. Edelstein PH, Shinzato T, Edelstein MA. BMS-284756 (T-3811ME) a new fluoroquinolone: *in vitro* activity against *Legionella*, efficacy in a guinea pig model of *L. pneumophila* pneumonia and pharmacokinetics in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:667-75.
14. Edelstein PH, Shinzato T, Doyle E, Edelstein MA. *In vitro* activity of gemifloxacin (SB_265805, LB20304a) against *Legionella pneumophila* and its pharmacokinetics in Guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2204-9.
15. Falcó V, Molina I, Juste C, Crespo M, Almirante B, Pigrau C, et al. Tratamiento de la neumonía por *Legionella pneumophila*. ¿Macrólidos o quinolonas? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;23.
16. Sabrià M, Pedro-Botet ML, Gómez J, Roig J, Vilaseca B, Sopena N, et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of legionnaires disease. *Chest.* 2005;128:1401-5.
17. Mykietiuk A, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella pneumophila* in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:794-9.
18. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest.* 2004;125:2135-9.
19. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Kuirsch C, et al. Azithromycin in the treatment of *Legionella pneumophila* requiring hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2003;37: 1475-80.
20. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163: 1730-54.
21. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37: 1405-33.
22. Roson B, Carratala J, Fernández-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164:502-8.
23. Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Camus C, Hoff J, Bassen R, et al. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2002;28:686-91.