MICROBIOLOGÍA

Actuación del inspector farmacéutico ante las infecciones por legionela

FERNANDO PAREDES SALIDO y JUAN JOSÉ ROCA FERNÁNDEZ
Farmacéuticos.

A raíz de las frecuentes y espectaculares reinfecciones provocadas por la legionela, el farmacéutico inspector sanitario debe saber detectarlas y erradicarlas. En el presente trabajo se analiza el diagnóstico diferencial de la legionela; su espectro clínico y patológico; su tratamiento, epidemiología y profilaxis. También se aborda la notificación de los casos de legionela, sus hábitat naturales y artificiales, y las acciones preventivas contra esta enfermedad.

La legionela es un género bacteriano relativamente reciente, pues sus primeros conocimientos aparecieron en julio de 1976, fecha en la que tuvo lugar en Filadelfia la LVIII Convención de la Legión Americana. A los pocos días aparecieron 182 casos de neumonía, 29 mortales, casi todos relacionados con los asistentes. Este cuadro clínico se denominó «enfermedad de los legionarios», brote que fue similar a otros ocurridos en 1965 en el distrito de Columbia y al de 1968 acaecido en Pontiac, en los que no se ha podido averiguar la causa que los desencadenó.

Posteriormente se han descrito otros agentes similares para los que se ha creado el género *Legionella* y la familia *Legionellaceae*. Entre ellas se encuentran: *L. pneumophila*, *L. bozemanii*, *L. micdadei*, *L. longbeachae*, *L. gormanii*, *L. jordanis* y *L. pittsburghensis*.

De todas las especies citadas, *L. pneumophila* tiene un poder patógeno comprobado. Es un bacilo o cocobacilo gramnegativo. A veces es filamentoso, catalasa y oxidasa-positivo, aerobio estricto e incapaz de crecer en medios comunes.

Todas las especies poseen varios antígenos, de los que se diferencian al menos 8 serogrupos. El antígeno del serogrupo 1 parece estar localizado en la superficie y protege de la fagocitosis.

L. pneumophila posee una endotoxina diferente de las clásicas, ya que las pruebas *in vivo* indican que es pirógena y de toxicidad débil. Produce, por otro lado, una exotoxina que lesiona las membranas celulares y provoca una rotura del epitelio alveolar, con posterior formación de membranas hialinas en el parénquima pulmonar. Se ha descrito también la existencia de una hemolisina termoestable, varias proteasas, betalactamasas, fosfatasas, lipasas y desoxirribonucleasas. Por ser parásito intracelular, estaría protegido frente a los fagocitos y a ciertos antimicrobianos. No se conocen otras vías de infección distinta a la respiratoria.

La respuesta a la infección es tanto humoral como celular, siendo esta última la más importante.

Todas las especies son patógenas para el hombre. La neumonía producida por *L. pneumophila* se describe como enfermedad de los legionarios y la neumonía producida por *L. micdadei*, como neumonía de Pittsburg. *L. pneumophila* puede también ocasionar cuadros más leves, no neumónicos, que reciben el nombre de fiebre de Pontiac.

El cuadro clínico más frecuente producido por *L. pneumophila* es el descrito. Se trata de una neumonía, aunque en el transcurso de ella se dan también manifestaciones extrapulmonares.

El período de incubación es de 2-10 días, seguido de fiebre alta, malestar general y debilidad. La anorexia, tos, dolor pleural y diarrea son también algunos de sus síntomas. La radiografía de tórax sugiere una neumonía atípica y el laboratorio demuestra leucocitosis, hiponatremia, hipofosfatemia y alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas.

La mayor parte de los enfermos presentan alteraciones de la serie blanca y, en el 5% de los casos, formas en banda, lo que constituye un signo de mal pronóstico. La velocidad de sedimentación globular y la cifra de transaminasas están aumentadas.

La enfermedad suele durar unos 10 días, cuando cura, y si el pronóstico empeora, suele aparecer confusión mental y fracaso respiratorio y renal.

El pronóstico es más grave en ancianos y personas con enfermedades crónicas, siendo frecuentes la cavitación, abcesos y neumotórax.

La enfermedad suele durar unos 10 días, cuando cura, y si el pronóstico empeora, suele aparecer confusión mental y fracaso respiratorio y renal

En cuanto a las manifestaciones extrapulmonares, las más importantes son las del sistema nervioso central junto con náuseas, vómitos, diarreas, hepatomegalia e ictericia, proteinuria y hematuria, coagulación intravascular y en algunos casos trombocitopenia y leucopenia.

La mortalidad oscila desde un 16% en el caso de *L. pneumophila*, hasta niveles mínimos en la fiebre de Pontiac.

Diagnóstico diferencial

Hay que tener en cuenta que esta enfermedad puede parecerse en sus síntomas a otros procesos como fiebre Q, tularemia, infecciones por micoplasma, gripe y otras.

Las características clínicas y epidemiológicas coinciden con varias zoonosis, entre ellas la psitacosis. El estudio de anticuerpos demuestra reacciones antigénicas entre ambos microorganismos. El diagnóstico diferencial se basa en que la tetraciclina es eficaz en psitacosis y casi ineficaz frente a *L. pneumophila*, mientras que la eritromicina es muy útil en la legionelosis, no sirviendo frente a la psitacosis.

Diagnóstico microbiológico directo

Son muestras válidas para la investigación del microorganismo los tejidos del aparato respiratorio, aspirado transtraqueal, biopsia pulmonar, lavado bronquial y sangre. Para la recogida de las mismas puede emplearse el medio de Edelstein, Finegold y el BCYE. La siembra debe efectuarse antes de las dos horas de la toma de la muestra.

Para el diagnóstico de *Legionella*, existen una serie de técnicas rápidas. El bacilo se comporta de forma irregular frente a la técnica de Gram, ya que, aunque es gramnegativo, es difícil demostrar su presencia con esta técnica tinctorial. Por ello, se han empleado otros tipos de tinciones como la de Pérez Giménez, que es útil en cortes histológicos, o la impregnación argéntica por el método de Dieterle, aunque son tinciones inespecíficas, y deben ser confirmadas por inmunofluorescencia o cultivo. La mejor técnica para la observación de muestras clínicas es la inmunofluorescencia indirecta. Debe realizarse sobre tomas de esputo, aspirados, lavados bronquiales, o tejido pulmonar. La prueba se considera positiva cuando se observan más de 25 bacterias fluorescentes en las tisulares o más de 5 en otros tipos de especímenes.

La detección del antígeno soluble del serogrupo 1 es otro método que proporciona buenos resultados. Este antígeno debe buscarse en orina por RIA, ELISA, aglutinación por látex y contrainmunoelectroforesis. Hay que destacar también el empleo de sondas de ADN, y la PCR.

Aislamientos y cultivos

Warren y Miller han obtenido un medio líquido que contiene 21 aminoácidos y sales inorgánicas. En este medio, a 36 ºC y con agitación continua, se produce un pigmento soluble de color pardo.

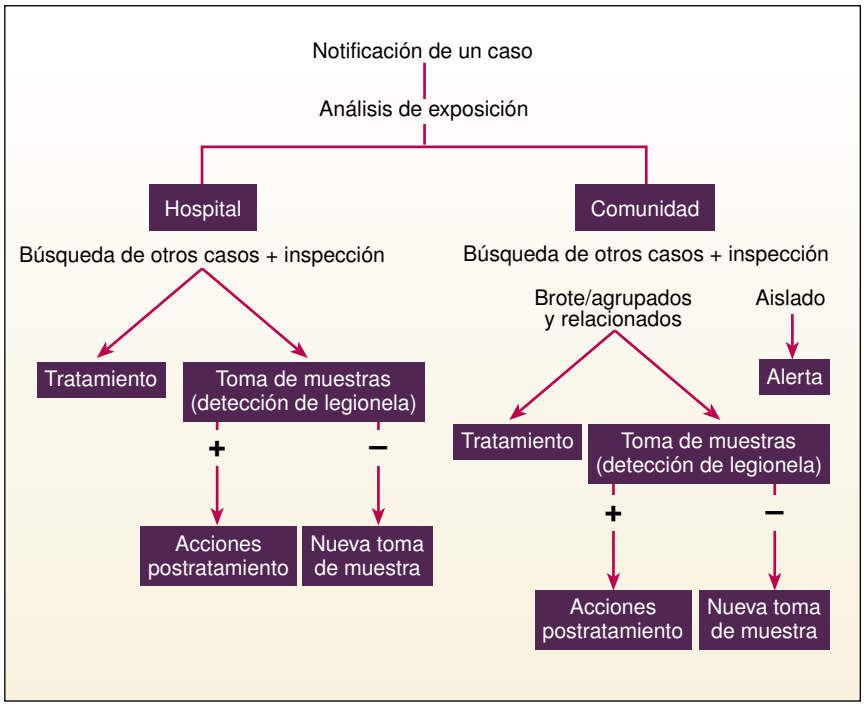

Fig. 1. Notificación de un caso de Legionella. *Análisis de exposición.*

L. pneumophila crece en este medio con gran filamentación y numerosos gránulos lipídicos intracelulares. La L-serina, L-tionina y L-cisteína son necesarias para un crecimiento óptimo. También hay que tener en cuenta las diferentes condiciones de cultivo: tensión de CO_2 de 2,5-5% y el pH de 6,9. Los medios de cultivo recomendables son charcoal yeast extract agar (CYE-agar} o el buffered CYE-agar (BCYE-agar}. *L. pneumophila* puede obtenerse a partir del esputo. Como método de aislamiento se recurre a la inoculación experimental en el cobayo, ocasionando a los 4-6 días la muerte del animal y observándose muchos bacilos en el exudado peritoneal, bazo e hígado.

Identificación

Se basa en sus características morfológicas, nulo crecimiento en agar-sangre, flagelos y propiedades bioquímicas. Mediante tinción aparece como bacilo gramnegativo de 2-3 µm de longitud por 0,5-0,7 µm de anchura. Es catalasa positiva y oxidasa positiva débil. No reduce los nitratos y, a veces, produce una fluorescencia amarilla. No fermenta ningún hidrato de carbono conocido y la utilización de éstos se realiza por la vía oxidativa. Es característica la producción de un pigmento marrón soluble por parte de las cepas de *L. pneumophila*.

La identificación se completa por inmunofluorescencia directa, ELISA, hibridación del ADN y cromatografía gaseosa. Los análisis cromatográficos demuestran que las legionelas tienen un perfil característico de ácidos grasos de cadena ramificada.

Diagnóstico microbiológico indirecto

La inmunofluorescencia y hemaglutinación indirectas proporcionan buenos resultados. La primera es la más empleada. Existen reacciones cruzadas con peste, tularemia y leptospirosis.

Espectro clínico y patológico

Los serogrupos 1 y 6 de *L. pneumophila* han sido los responsables de hasta un 75% de las infecciones en el ser humano. Además de esta especie, se han aislado muchas otras a partir de muestras clínicas recogidas. De entre ellas, *L. micdadei* ha sido la más frecuentemente implicada en casos de neumonía, seguido con menor frecuencia por *L. bozemanii*.

Durante el primer día de la enfermedad los pacientes experimentan la instauración de una tos seca y fiebre elevada seguida de escalofríos. Muchos de éstos presentan dolores abdominales y síntomas gastrointestinales, generalmente náuseas, vómitos y diarrea.

La radiografía de tórax revela infiltrados sectoriales en una fase inicial que pueden evolucionar hacia la consolidación en los lóbulos pulmonares. Pueden observarse cavidades de abcesos, fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos. Los hallazgos de laboratorio consisten en combinaciones variables de leucocitosis moderada con desvío hacia la izquierda, proteinuria, hiponatremia, azoemia, y una aceleración en la velocidad de sedimentación de los eritrocitos. La legionela puede adoptar, como se mencionó anteriormente, la forma de una enfermedad leve y autolimitada, conocida con el nombre de fiebre de Pontiac, que se caracteriza por temperatura elevada, mialgias, malestar general y cefalea con pocos síntomas respiratorios y ausencia de neumonía.

En los últimos años el espectro clínico de la legionelosis se ha expandido. Puede afectar a cualquier órgano del cuerpo, con neumonía o sin ella. Así, algunos pacientes con enfermedad de los legionarios presentan manifestaciones asociadas con el sistema nervioso central, tales como cefalea, letargo, confusión y otros.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la eritromicina.

La bacteria produce una betalactamasa que es más selectiva sobre cefalosporinas que sobre penicilina.

La rifampicina es un antibiótico válido, aunque es menos eficaz que la eritromicina.

Epidemiología y profilaxis

Mecanismo de transmisión

– *Transmisión por vía digestiva*. No existe relación entre la enfermedad y el consumo de alimentos, aunque se ha podido aislar del agua potable.

– *Transmisión de persona a persona*. Es poco probable.

L. pneumophila se ha aislado de sistemas de aire acondicionado, duchas, grifos y conducciones de agua potable.

Factores epidemiológicos secundarios

– *Edad*. La mayor parte de los afectados se encuentran en el rango de edad entre los 40 y 69 años.

– *Sexo*. La enfermedad afecta más al varón que a la hembra.

– *Enfermedades intercurrentes*. Los más propensos a adquirir la enfermedad son las personas con *distress* respiratorio, los inmunodeprimidos, diabéticos y trasplantados renales.

– *Hábitos de vida*. El tabaquismo guarda relación con la enfermedad. El consumo de alcohol es un importante riesgo de adquisición de legionelosis.

– *Turismo*. Es un factor importante y va ligado al cambio de clima o la excesiva exposición al sol.

Esta bacteria tiene principalmente un hábitat acuático, por lo que las medidas de control consisten en la eliminación de este tipo de reservorios. Se recomienda la hipercloración de los sistemas de agua, mantenerla a temperatura de 60 ºC y tratar los aparatos de aire acondicionado y humidificadores con desinfectantes apropiados.

Notificación de casos de legionelosis

Hay que tener en cuenta una serie de factores como posibles fuentes de infección, a saber:

– Número y forma de presentación de los casos.
– Tipo de edificio o instalación implicada.
– Estado de salud de las personas expuestas.
– Especies de legionelas encontradas y concentración de las mismas.

Se llevará a cabo una acción más o menos intensa, dependiendo de la combinación de estos factores.

Desde el punto de vista epidemiológico, consideraremos:

– *Casos agrupados/brotes*. Dos o más casos ocurridos en un intervalo de tiempo inferior a 6 meses en personas que hayan frecuentado el mismo lugar en los 2-10 días anteriores a la fecha de los primeros síntomas.

– *Casos relacionados*. Dos o más casos ocurridos en un intervalo de tiempo superior a 6 meses en personas que hayan frecuentado el mismo lugar en los 2-10 días anteriores a la fecha de los primeros síntomas.

– *Caso aislado*. Cuando se identifica un caso sin relación epidemiológica con ningún otro.

> La enfermedad de los legionarios nosocomial ha sido vinculada al uso de agua de red para la limpieza de los nebulizadores y otros equipos de terapia respiratoria

Tras la aparición de un solo caso de legionelosis se deberá realizar un estudio para identificar los lugares donde pudo contraerse la enfermedad, investigar la aparición de otros casos relacionados con él en los 6 meses anteriores, confirmar el diagnóstico y, en caso de que estuviera implicado un edificio de uso público, se llevará a cabo una inspección de las instalaciones implicadas. Se establecerá también un sistema de alerta para la detección temprana de nuevos casos (fig. 1).

Una vez identificado el caso, se recogerá información sobre éste mediante encuesta individualizada, realizándose la declaración semanal.

En el ámbito hospitalario, ante la aparición de un caso de legionelosis nosocomial se procederá a un análisis exhaustivo, incluyendo un estudio epidemiológico, una alerta mayor ante la aparición de nuevos casos y la toma de muestras para la detección de legionela.

Hábitat naturales y artificiales

Las especies de *Legionella* han sido halladas en cursos de aguas naturales de todo el mundo, diseminándose en lagos, lagunas y arroyos. Estos microorganismos han sido aislados de hábitat acuáticos a temperaturas variables, incluso de aguas termales utilizadas para hidroterapia. Aparentemente su concentración es mayor en las aguas más calientes que en las más frías.

Son microorganismos ubicuos en los sistemas acuáticos creados por el hombre. Las distintas especies se encuentran presentes en las torres de agua refrigerada y han sido aisladas en agua corriente, agua de duchas, tanques de agua caliente, el interior de la flor de la ducha, juntas de goma y superficies metálicas dentro de las cañerías.

Los sistemas de hidromasajes también han sido implicados en casos de legionelosis debido a que la cloración insuficiente de estos sistemas favorece el desarrollo de la bacteria y el paso de los microorganismos a la atmósfera, como aerosoles, siendo inhalados.

La enfermedad de los legionarios nosocomial ha sido vinculada al uso de agua de red para la limpieza de los nebulizadores y otros equipos de terapia respiratoria.

Algunos casos de esta enfermedad han sido vinculados con la microaspiración de agua contaminada en pacientes con sondas nasogástricas, lo que justifica el lavado de las mismas con agua estéril. Los microorganismos sobreviven a los procedimientos de cloración habituales para el tratamiento del agua potable y, por tanto, podrían estar presentes en el agua de la red, de hoteles, de hospitales y de viviendas. El agua caliente potable, sobre todo a temperatura de 55 ºC o menos, puede contener altas concentraciones de esta bacteria. Son microorganismos exigentes que necesitan un medio enriquecido para su crecimiento en el laboratorio, y no es probable que el agua potable se lo suministre. Por otro lado, se ha observado que se multiplican en estrecha asociación con las amebas de vida libre, de los géneros *Acanthamoeba* y *Naegleria*, presentes en el agua contaminada. Estas

amebas fagocitan a las *Legionellae,* sobreviviendo y multiplicándose en el interior de estos protozoos, lo que explica su permanencia en el agua.

Acciones preventivas

La actuación profesional del farmacéutico inspector pasa por determinar las medidas de prevención que van encaminadas a evitar las condiciones que favorecen la colonización, multiplicación y dispersión de la bacteria, como son:

– Temperaturas adecuadas.
– Estancamiento del agua.
– La acumulación de materiales que forman la biocapa.

Estas medidas deben aplicarse en instalaciones y edificios no asociados previamente con casos de legionelosis. Se basan en la aplicación de dos principios fundamentales:

– Buen diseño y mantenimiento de estas instalaciones.
– Control de la temperatura del agua.

Las medidas preventivas se aplicarán tanto en la fase de diseño como de mantenimiento.

Fase de diseño
En la red de agua sanitaria se deberá garantizar el aislamiento y la correcta circulación del agua, evitando su estancamiento. Las condiciones que debe cumplir la red de agua sanitaria son las siguientes:

– La temperatura del agua en el circuito de agua fría ha de ser inferior a 20 ºC, con lo que las tuberías han de estar alejadas de las del agua caliente.
– La temperatura del agua, en el circuito de agua caliente, no ha de ser inferior a 50 ºC en el punto más alejado del circuito. La instalación permitirá que el agua alcance una temperatura de 70 ºC.
– Se facilitará la accesibilidad de los equipos para su limpieza, desinfección y toma de muestras.
– Se utilizarán materiales susceptibles de ser desinfectados.

Con relación a la torre de refrigeración y condensadores evaporativos, hay que tener en cuenta lo siguiente:

– Estarán ubicados de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de exposición de las personas a los aerosoles. Se deberán situar en lugares alejados de las personas, protegiendo ventanas y tomas de aire acondicionado.
– Los materiales han de resistir la acción agresiva del agua y del cloro, con el fin de evitar los fenómenos de corrosión. Se evitarán los materiales que favorecen el desarrollo de bacterias y hongos.

> La actuación profesional del farmacéutico inspector pasa por determinar las medidas de prevención que van encaminadas a evitar las condiciones que favorecen la colonización, multiplicación y dispersión de la bacteria

– El diseño del sistema deberá hacerse de forma que todos los equipos y aparatos sean fácilmente accesibles para su inspección, limpieza, desinfección y para la toma de muestras.

Por su parte, los programas de mantenimiento incluirán:

– Elaboración de un plano de la instalación.
– Revisión y examen de todas las partes de la misma, para asegurar su correcto funcionamiento.
– Programa de tratamiento del agua que asegure su calidad. Este programa incluirá productos, dosis y procedimientos.
– Programa de limpieza y desinfección de toda la instalación.
– Existencia de un registro de mantenimiento que recoja todas las incidencias, actividades realizadas y resultados obtenidos.

En cuanto a las medidas preventivas en centros sanitarios, además de las citadas, se reducirán al máximo los riesgos de diseminación por equipos utilizados en terapia respiratoria: respiradores, nebulizadores, humidificadores y otros que entren en contacto con las vías.

Los equipos de terapia respiratoria reutilizables se deberán limpiar y desinfectar o esterilizar antes de cada uso, mediante vapor de agua u óxido de etileno. Posteriormente se realizará un aclarado con agua estéril.

En salas con pacientes de alto riesgo, los humidificadores deberán ser esterilizados diariamente y hacerlos funcionar sólo con agua estéril. En este tipo de pacientes se recomienda que las partes de los equipos que entren en contacto con ellos sean de un solo uso.

Conclusiones

La legionelosis es una enfermedad de alta incidencia que afecta a un elevado número de individuos. Al estar vehiculizada por el agua, se hace necesario su control, así como el de las instalaciones y los conductos. La labor preventiva del farmacéutico de atención primaria es, pues, de gran importancia al ser el responsable de la adecuada cloración de las aguas de la red municipal, así como del asesoramiento técnico a empresas de mantenimiento, comunidades de vecinos, hoteles y otro tipo de entidades, por su función sanitaria y administrativa. □

Bibliografía general

Emond RTD, Bradley JM, Galbraith NS. Infección. Barcelona: Espasa, 1984.
García de la Torre M, Bouza E. Bacteriemia. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 1998;5:183-7.
García Martos P, Fernández del Barrio MT, Paredes Salido F. Microbiología clínica. Madrid: Díaz de Santos, 1996.
Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola-Angulo G. Microbiología y parasitología médica. Salvat, 1997.
Real Decreto por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para el control de la legionelosis. RD 909/2001 de 27 de julio.