

Enfermedad del legionario: factores pronósticos de ingreso en unidades de cuidados intensivos y de mortalidad de las neumonías por *Legionella pneumophila*

Autora: María Virtudes Regueiro Mira

Tesis doctoral UDC / 2016

Director: Dr. Salvador Pita Fernández

Departamento de Medicina¹



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

¹ Programa regulado por el RD 99/2011: Programa de Ciencias da Saúde



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD - DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública como Director.

Certifica que el trabajo titulado:

“Enfermedad del legionario: factores pronósticos de ingreso en unidades de cuidados intensivos y de mortalidad de las neumonías por Legionella pneumophila”

Realizado por Dña. María Virtudes Regueiro Mira, ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente

En A Coruña, a 5 de mayo 2016

Fdo. Salvador Pita Fernández

*Soy valiente y leal Legionario,
soy soldado de brava Legión,
pesa en mi alma doliente calvario,
que en el fuego busca redención.*

*Mi divisa no conoce el miedo,
mi destino tan solo es sufrir,
mi Bandera luchar con denuedo
hasta conseguir
vencer o morir.*

*Legionario, Legionario,
que te entregas a luchar
y al azar dejas tu suerte,
pues tu vida es un azar.*

*Legionario, Legionario,
de bravura sin igual,
si en la guerra hallas la muerte,
tendrás siempre por sudario,
Legionario,
la Bandera Nacional.*

¡Legionarios a luchar!

¡Legionarios a morir!

La canción del Legionario

A mi familia

A Alfredo

Agradecimientos

Elaborar una tesis doctoral requiere paciencia, constancia, esfuerzo y ganas de aprender. Pero sin personas que desde la sombra trabajan para que poco a poco vaya tomando forma, no sería posible.

Ante todo, quiero agradecer a la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del CHUAC el haberme acompañado en esta etapa de mi vida. Ha sido un inmenso honor trabajar con todos ellos.

Mi eterno agradecimiento y aprecio para el Dr Salvador Pita, mi director de tesis, por creer en mí, a pesar de que le daba argumentos para no hacerlo. Por ver la tesis terminada, cuando yo dudaba. Por no olvidarme entre tantos proyectos. Por su paciencia con mis inseguridades y perezas. Soy consciente de que esta tesis no habría salido a la luz sin su perseverancia y sus conocimientos.

Quiero agradecer a la Dra. Fernández-Albalat Ruiz el haberme permitido usar los documentos cuidadosamente archivados de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella* en el CHUAC durante años. Sin su esmero y pulcritud no habría conseguido tantos datos que fueron el inicio de esta memoria.

Mi sincero homenaje para los 240 pacientes, el alma de esta tesis, y a los profesionales sanitarios que los atendieron.

Mil gracias a Fer por saber llevarme al Aquí y Ahora, cuando me pierdo.

Y en especial quiero dar las gracias a mi familia. A mi hermano Paco por la complicidad en la distancia, y a mis padres, Hermosinda y Francisco, por sus esfuerzos y desvelos para que nosotros tuviéramos oportunidades como ésta.

Resumen

RESUMEN

Objetivos:

- Determinar las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes, y su evolución.
- Determinar factores pronósticos asociados con la evolución de estos pacientes.
- Determinar factores predisponentes al ingreso en UCI

Material y métodos:

Se trata de un estudio observacional de seguimiento retrospectivo con revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* durante el periodo de estudio del año 2000 al 2013. Se estudiaron, de forma retrospectiva, 240 pacientes de cualquier edad, atendidos en el CHUAC durante el periodo de estudio, con ficha epidemiológica y diagnóstico de neumonía por *L. pneumophila* confirmado por determinación de antígeno de *L. pneumophila* y hallazgos radiográficos compatibles con neumonía. Se analizaron variables sociodemográficas, variables de comorbilidad, variables de la enfermedad, hallazgos radiográficos y analíticos, posibles fuentes de contagio anotadas en la ficha epidemiológica, tratamiento antibiótico pautado empíricamente antes de acudir al hospital, si lo hubo, y tras confirmar el diagnóstico. Para el estudio de la comorbilidad se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson. Se estimó además el filtrado glomerular (eGFR) calculado a través de la creatinina sérica utilizando la ecuación MDRD. El tamaño muestral permite determinar sus características clínicas y terapéuticas con una precisión de $\pm 6\%$ y una seguridad del 95%.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, expresando las cuantitativas como media \pm desviación típica y las cualitativas como valor absoluto y porcentaje, junto a su intervalo de confianza al 95%. Se estudió la asociación entre variables cualitativas con el test chi-cuadrado. Se realizó la comparación de medias, tras la comprobación de la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, con el test T de Student o U de Mann-Whitney, según procediera. Se realizó una regresión logística para determinar qué variables se asocian con la evolución del paciente (exitus intrahospitalario) y con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Se usó el índice de Youden como medida conjunta de eficiencia diagnóstica de las variables que en el análisis resulten relacionadas con la mortalidad o el ingreso en UCI. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS v19.0 y Epidat 3.1 Se usó la regresión de Joinpoint para la estimación del porcentaje de cambio anual y mensual de la incidencia. Se obtuvo permiso del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC Galicia 2014/197)

Resultados:

En cuanto a las características generales de la muestra, la edad media fue de $57,2 \pm 15,4$ años. En cuanto al sexo, el 88,3% fueron hombres. La puntuación media de comorbilidad (score de Charlson) fue de $2,3 \pm 2,3$. Existe una clara estacionalidad, con mayor incidencia en verano hasta mediados de otoño. La clínica predominante fue fiebre (92,5%), tos seca (38,1%) y disnea (33,9%). El 29,7% presentó aclaramiento de creatinina < 60 mL/min/1,73 m² y el 58,3% sodio menor de 135 mEq/l. Un 16,3% ingresó en UCI, precisando ventilación

mecánica invasiva el 10,8%. La mortalidad fue de 4,6% y 23,1% en ingresados en UCI.

En cuanto a las variables asociadas para predecir ingreso en UCI fueron la edad (OR=0,96), la hepatopatía crónica (OR=7,13), la presencia de disnea (OR=4,33), síndrome confusional (OR=5,86) y cifras de lactatodeshidrogenasa elevadas (OR=1,002).

Las variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria fueron el índice de Charlson (OR=1,70), la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR=31,44) y cifras elevadas de lactatodeshidrogenasa (OR=1,002)

Conclusiones:

- Existe un predominio del sexo masculino, y la neumonía por *L. pneumophila* se asocia con mayor frecuencia a la presencia de tabaquismo, cardiopatía y alcoholismo crónico.
- La mayoría de las neumonías fue de origen comunitario y de afectación radiológica unilobular.
- Las posibles fuentes de contagio identificadas han sido el viaje reciente, la visita reciente a un centro comercial y la presencia de fuentes decorativas cerca del paciente.
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre elevada, tos, disnea y malestar general.
- La mayoría de los pacientes requirieron ingreso hospitalario y han precisado ingreso en UCI menos de una cuarta parte.
- Las variables asociadas a ingreso en UCI han sido la menor edad del paciente, la presencia de hepatopatía crónica previa, la disnea, la

confusión mental, la afectación radiológica multilobular y los valores de LDH sérica elevados.

- La tasa de letalidad es consistente con los hallazgos de la literatura.
- Las variables asociadas a la mortalidad han sido el índice de comorbilidad de Charlson, la ventilación mecánica invasiva y valores elevados de LDH sérica.
- Existe un predominio de casos entre los meses de julio y noviembre, siendo noviembre el mes con mayor porcentaje de casos diagnosticados.
- La probabilidad de ingreso en UCI aumenta en pacientes jóvenes, con hepatopatía crónica, disnea o confusión.
- La mortalidad se asocia a la comorbilidad, la necesidad de ventilación mecánica y cifras elevadas de LDH sérica.

RESUMEN ABREVIADO

Introducción: La enfermedad del legionario es una enfermedad bacteriana multisistémica, causante de neumonías con mortalidad elevada en pacientes con comorbilidad e ingresos en Unidades de cuidados intensivos.

Objetivo: Determinar factores pronósticos de mortalidad y de ingreso en UCI.

Material y métodos: Se trata de un estudio de seguimiento retrospectivo de pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) durante el período 2000-2013 (n=240). Se realizó un análisis de regresión logística multivariada. Se obtuvo la autorización del Comité de Ética de Galicia CEIC Galicia 2014/147.

Resultados: La edad media fue de 57,2±15,4 años. En cuanto al sexo, el 88,3% fueron hombres. La puntuación media de comorbilidad (score de Charlson) fue de 2,3±2,3. Existe una clara estacionalidad. La clínica predominante fue fiebre (92,5%), tos seca (38,1%) y disnea (33,9%). El 29,7% presentó aclaramiento de creatinina <60 mL/min/1,73 m² y el 58,3% sodio menor de 135 mEq/l. Un 16,3% ingresó en UCI, precisando ventilación mecánica invasiva el 10,8%. La mortalidad fue de 4,6% y 23,1% en ingresados en UCI. Variables asociadas para predecir ingreso en UCI fueron la edad (OR=0,96), hepatopatía (OR=7,13), disnea (OR=4,33), síndrome confusional (OR=5,86) y lactatodeshidrogenasa elevada (OR=1,002). Las variables

asociadas a mortalidad intrahospitalaria fueron el índice de Charlson (OR=1,70), ventilación mecánica invasiva (OR=31,44) y cifras elevadas de lactatodeshidrogenasa (OR=1,002).

Conclusiones: En la neumonía por *L. pneumophila* los pacientes jóvenes, con hepatopatía previa, disnea o confusión mental tienen más probabilidad de ingresar en UCI. La comorbilidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y valores de lactatodeshidrogenasa sérica elevados se asocian a mortalidad.

RESUMO

Introducción: A enfermidade do lexionario é unha doenza bacteriana multisistémica, causante de neumonías con mortalidade elevada en pacientes con comorbilidade e ingresos en Unidades de cuidados intensivos.

Obxectivo: Determinar factores pronósticos de mortalidade e de ingreso en UCI.

Material e métodos: Trátase dun estudo de seguemento retrospectivo de pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* no Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) durante o período 2000-2013 (n=240). Realizouse unha análise de regresión loxística multivariada. Obtívose a autorización do Comité de Ética de Galicia CEIC Galicia 2014/147.

Resultados: A idade media foi de 57,2±15,4 anos. En canto ó sexo, o 88,3% fueron homes. A puntuación media de comorbilidade (score de Charlson) foi de 2,3±2,3. Existe unha clara estacionalidade. A clínica predominante foi febre (92,5%), tose seca (38,1%) e disnea (33,9%). O 29,7% presentou aclaramento de creatinina menor de 60 mL/min/1,73 m² e o 58,3% sodio menor de 135 mEq/l. Un 16,3% ingresou en UCI, precisando ventilación mecánica invasiva o 10,8%. A mortalidade foi de 4,6% e do 23,1% nos ingresados en UCI. Variables asociadas para predecir ingreso en UCI foron a idade (OR=0,96), hepatopatía previa (OR=7,13), disnea (OR=4,33), síndrome confusional (OR=5,86) e lactatodeshidrogenasa elevada (OR=1,002). As variables asociadas a mortalidade intrahospitalaria foron o índice de Charlson (OR=1,70), ventilación

mecánica invasiva (OR=31,44) e cifras elevadas de lactatodeshidrogenasa (OR=1,002).

Conclusións: Na neumonía por *L. pneumophila*, os doentes xóvenes, con hepatopatía previa, disnea o confusión mental teñen mais probabilidade de ingresar en UCI. A comorbilidade, a necesidade de ventilación mecánica invasiva e os niveis de lactatodeshidrogenasa sérica elevados asocianse á mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Legionnaires' disease is a multisystemic bacterial disease, which causes pneumonia with high mortality in patients with comorbidity and admitted in intensive care units (ICU).

Objective: To determine predictors of mortality or ICU admission.

Methods: Retrospective follow-up of patients diagnosed with *Legionella pneumophila* pneumonia in Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Period 2000-2013 (n = 240). Analysis of multivariate logistic regression was performed.

Results: Mean age was 57.2 ± 15.4 years old, 88.3% were male. Average score of comorbidity (Charlson score) was 2.3 ± 2.3 . There was a clear seasonal variation. Predominant symptoms were fever (92.5%), dry cough (38.1%) and dyspnea (33.9%). Creatinine clearance was lower than 60 mL/min/1.73 m² in 29.7% and sodium < 135 mEq/l in 58.3%. Admission to ICU rate was 16.3% and 10.8% needs mechanical ventilation. In-hospital mortality rate was 4.6%, rising to 23.1% in patients admitted to ICU. Variables associated to predict ICU admission were age (OR=0.96), liver disease (OR=7.13), dyspnea (OR = 4.33), delirium (OR=5.86) and high levels of lactate dehydrogenase (OR = 1.002). Variables associated with in-hospital mortality were Charlson index (OR=1.70), mechanical ventilation (OR=31.44) and high levels of lactate dehydrogenase (OR=1.002).

Conclusions: Younger patients with liver disease, dyspnea and confusion are more likely to be admitted to ICU. Comorbidity, mechanical ventilation and elevated LDH levels are associated with higher mortality rate.

Índice

	Página
Resumen/Resumo/Abstract	15
Listado de abreviaturas	33
Índice de figuras	35
Índice de tablas	37
1.Introducción	39
1.1. Historia de la enfermedad del legionario	41
1.2. El agente etiológico: <i>Legionella</i>	54
1.2.1. Taxonomía y características microbiológicas.....	54
1.2.2. Ecología de la <i>Legionella</i>	55
1.2.3. Fuentes de infección.....	58
1.3. Enfermedad del Legionario	60
1.3.1. Características generales.....	61
1.3.2. Transmisión.....	61
1.3.3. Clínica.....	61
1.3.4. Características analíticas y radiológicas.....	63
1.3.5. Diagnóstico.....	64
1.3.5.1. Diagnóstico clínico.....	64
1.3.5.2. Técnicas de laboratorio.....	64
1.3.5.1. Cultivo.....	65
1.3.5.2. Inmunofluorescencia directa.....	65
1.3.5.3. Detección de antigenuria.....	66
1.3.5.4. Diagnóstico serológico.....	66
1.3.5.5. Amplificación de ácidos nucleicos.....	67
1.3.6. Características epidemiológicas.....	67
1.3.7. Pronóstico y letalidad.....	73

1.3.8. Tratamiento.....	75
2. Justificación del estudio.....	77
3. Hipótesis y Objetivos.....	81
4. Material y Métodos.....	85
4.1. Ámbito de estudio.....	87
4.2. Periodo de estudio.....	87
4.3. Tipo de estudio.....	87
4.4. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	87
4.5. Criterios de inclusión.....	88
4.6. Criterios de exclusión.....	88
4.7. Mediciones.....	88
4.8. Justificación del tamaño muestral.....	93
4.9. Análisis estadístico.....	93
4.10. Aspectos ético-legales.....	94
5. Resultados.....	97
5.1. Características generales de la muestra estudiada.....	99
5.2. Variables asociadas al ingreso en UCI.....	114
5.3. Variables asociadas a la mortalidad.....	122
5.4. Estacionalidad.....	128
6. Discusión.....	133
6.1. Incidencia las neumonías por <i>Legionella</i>	135

6.2. Características generales de los pacientes estudiados.....	137
6.3. Variables predictoras de ingreso en UCI.....	139
6.4. Variables predictoras de mortalidad.....	142
6.5. Estacionalidad de la neumonía por <i>Legionella</i>	145
6.6. Limitaciones del estudio.....	147
6.7. Aportaciones del estudio.....	149
6.8. Líneas futuras de trabajo.....	149
7. Conclusiones.....	151
8. Difusión de resultados.....	155
9.1. Comunicaciones derivadas del estudio.....	157
9.2. Publicaciones derivadas del estudio.....	158
9. Bibliografía.....	168
10. Anexos.....	185
10.1. Encuesta epidemiológica de casos.....	187
10.2. Índice de comorbilidad de Charlson.....	189

Listado de abreviaturas

ACVA	Accidente cerebrovascular agudo
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APC	Cambio anual de porcentaje
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, décima versión
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
CPK	Creatinfosfoquinasa
DT	Desviación estándar
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
eGFR	Filtrado glomerular
ELDSNet	European Legionnaires' Disease Surveillance Network
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EWGLI	European Working Group for Legionella Infections
EWGLINET	European Working Group for Legionella Infections Network
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Intervalo de confianza
IOT	Intubación orotraqueal
LDH	Lactato deshidrogenasa sérica
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease. Aclaramiento creatinina
OR	Odds Ratio
PaO₂	Presión parcial de Oxígeno arterial
PCR	Proteína C reactiva
PSI	Pneumonia Severity Index
RD	Real Decreto
RNVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
r.p.m.	Respiraciones por minuto
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II

sp.	Especie
spp.	Especie
UCC/UCP	Unidad de cuidados continuos/unidad de cuidados paliativos
UCEM	Unidad de Corta Estancia Médica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UPI	Unidad de Preingreso

Índice de Figuras

	Página
Figura 1 Imagen histórica Hotel Bellvue-Stratford	47
Figura 2 Imagen actual Hotel Bellvue-Stratford	47
Figura 3 Imagen de la bacteria <i>Legionella pneumophila</i>	53
Figura 4 Países participantes en el EWGLI	69
Figura 5 Legionelosis. Tasas de incidencia por 100.000 habitantes. España. Años 2001-2009.	72
Figura 6 Legionelosis. Brotes y casos notificados. 1999-2011	72
Figura 7 Distribución de los pacientes por sexos	101
Figura 8 Distribución de pacientes según edad	101
Figura 9 Índice de comorbilidad de Charlson, ajustado por edad	102
Figura 10 Distribución de pacientes según la temperatura a la llegada al hospital.	105
Figura 11 Distribución de pacientes según valores de sodio	109
Figura 12 Distribución de pacientes según aclaramiento de creatinina	109
Figura 13 Distribución de pacientes según valores de LDH	110
Figura 14 Distribución de pacientes según valores de presión parcial de Oxígeno (PaO ₂)	110
Figura 15 Distribución de pacientes según el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	113
Figura 16 Distribución estacional de los pacientes diagnosticados de neumonía por <i>Legionella</i> desde el año 2000 al 2013	129
Figura 17 Regresión de Joinpoint según el año de aislamiento	131
Figura 18 Brotes de legionelosis. Distribución estacional según mes de inicio y ámbito. España. Años 1999-2011.	146

Índice de Tablas

		Página
Tabla 1	Clasificación de las instalaciones de riesgo para la proliferación y dispersión de <i>Legionella</i> , según RD 865/2003, de 4 de julio.	58
Tabla 2	Pruebas diagnósticas de laboratorio para la enfermedad del legionario	66
Tabla 3	VARIABLES ESTUDIADAS	90
Tabla 4	Características de los pacientes y comorbilidad	100
Tabla 5	Comorbilidad (Índice de Charlson)	103
Tabla 6	Manifestaciones clínicas al diagnóstico de la cohorte de pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L. pneumophila</i>	104
Tabla 7	Distribución de pacientes según servicio de ingreso y el origen de la infección.	106
Tabla 8	Hallazgos radiológicos y analíticos	108
Tabla 9	Posibles fuentes de contagio	111
Tabla 10	Intervalos de demora, estancia hospitalaria, tratamiento suministrado y evolución.	112
Tabla 11	Características generales de los pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L. pneumophila</i> , según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento	116
Tabla 12	Comorbilidad de los pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L. pneumophila</i> , según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento	117
Tabla 13	Manifestaciones clínicas de pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L. pneumophila</i> según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento	118
Tabla 14	Hallazgos radiológicos y analíticos de los pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L. pneumophila</i> , según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento	119

Tabla 15	Modelos de regresión para predecir ingreso en UCI, ajustando por diferentes covariables.	120
Tabla 16	Modelo de regresión logística para el ingreso en UCI	121
Tabla 17	Características generales de los pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L.pneumophila</i> según la presencia o no de muerte durante el seguimiento	123
Tabla 18	Manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L. pneumophila</i> según la presencia o no de muerte durante el seguimiento	124
Tabla 19	Hallazgos radiológicos y analíticos de los pacientes diagnosticados de neumonía por <i>L.pneumophila</i> , según la presencia o no de muerte durante el seguimiento	125
Tabla 20	Modelos de regresión para predecir mortalidad, ajustando por diferentes covariables.(I)	126
Tabla 21	Modelos de regresión para predecir mortalidad, ajustando por diferentes covariables. (II)	127
Tabla 22	Modelo de regresión para mortalidad durante el ingreso	127
Tabla 23	Distribución estacional de la enfermedad del legionario	128
Tabla 24	Distribución de pacientes según año de diagnóstico	130
Tabla 25	Regresión de Joinpoint según el año de aislamiento	130
Tabla 26	Mortalidad según año	132
Tabla 27	Factores pronósticos de ingreso a UCI o mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía por <i>L. pneumophila</i>	141
Tabla 28	Mortalidad general y admisión a la UCI de pacientes hospitalizados por neumonía por <i>L. pneumophila</i>	144

1. Introducción

1.1. Historia de la enfermedad del legionario

La *Legionella* y la enfermedad del legionario deben su nombre al descubrimiento el 18 de enero de 1977 por el Dr. Joseph McDade y su equipo del CDC de una nueva bacteria, a raíz de las investigaciones iniciadas tras la misteriosa infección y muerte de numerosos asistentes a la 58ª Convención de la Legión Americana del Estado de Pennsylvania alojados en el Hotel Bellevue Stratford (Filadelfia) celebrada en julio de 1976. Posteriormente comprobó que había habido varios brotes anteriores causados por la misma bacteria.

Se dice que la legionelosis es el paradigma de las enfermedades emergentes relacionadas con el progreso, por su coexistencia con dispositivos y sistemas creados por el hombre, como son los sistemas de refrigeración y los complejos sistemas de agua sanitaria (1).

Su historia está íntimamente ligada a la Legión Americana, por haber sido la causa del brote más llamativo de neumonías atípicas severas en el siglo pasado, y haber mantenido en vilo durante meses a los responsables de salud pública y a la sociedad, ante la incertidumbre sobre el origen de tantas muertes inesperadas en un grupo de asistentes a una convención. La alarma social creada en aquel momento, incluidas sospechas de origen terrorista como causa de tantas muertes simultáneas, hizo que la enfermedad cobrara una mayor fama.

La Legión Americana

La Legión Americana es una organización apolítica y sin denominación religiosa, de veteranos de guerra estadounidenses, fundada en 1919, tras finalizar la Primera Guerra Mundial.



Tomó su nombre de la unidad mayor de combate del antiguo ejército romano (2). La legión romana (del latín *legio*, derivado de *legere*, recoger, juntar, seleccionar) era la unidad militar de infantería básica de la antigua Roma. Consistía en un cuerpo de infantería pesada de unos 4200 hombres, que más tarde alcanzaría entre los 5200 y 6000 soldados de infantería y 300 jinetes para completar un total de entre 6000 y 6300 efectivos. Las legiones tenían asignado un nombre y un número; se identificaron cerca de 50, pero nunca llegaron a existir tantas en un mismo momento de la historia de Roma. Usualmente había 28 legiones con sus auxiliares, y se reclutaban más según las necesidades y la situación en cada momento. (Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Legi%C3%B3n_romana)

La Legión Americana trabaja por el cuidado de veteranos incapacitados y enfermos, promoviendo indemnizaciones y pensiones para estos, sus viudas y huérfanos. Para pertenecer a esta organización hay que haber prestado un *honorable servicio y la baja insigne de las fuerzas armadas*. Actualmente cuenta con unos 2,7 millones de miembros. Tiene su sede en Indianapolis (Indiana). Como fundador se menciona a Theodore Roosevelt Jr, hijo mayor del

presidente número 26 de EE.UU., Theodore Roosevelt. (Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Legión_Estadounidense)

La Legión Americana ayudó a establecer los hospitales de veteranos y patrocinó la creación de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos en 1930. En 1944 desempeñó un importante papel en la entrada de la Ley de Readaptación de Militares. Fue una de las principales asociaciones que promovieron el internamiento de japoneses, tanto inmigrantes como estadounidenses de origen étnico japonés, en campos de concentración en suelo estadounidense durante la Segunda Guerra Mundial. (Fuente: Wikipedia)

El brote de la Convención de la Legión Americana

La primera convención de la Legión Americana tuvo lugar del 10 al 12 de noviembre de 1919 en Minneapolis (Minnesota). Los días 21 a 24 de julio de 1976, con motivo del 200º aniversario de la Declaración de Independencia, se celebró la 58ª Convención de la Legión Americana del Estado de Pennsylvania.

De los 4.403 asistentes a la convención, entre militares veteranos, amigos y familiares, unos 600 fueron alojados en el Hotel Bellevue Stratford (Filadelfia). De ellos, 182 presentaron síntomas como fiebre, tos y dificultad respiratoria. De los pacientes afectados, murieron finalmente 29 (2).

De los 182 afectados, 149 eran asistentes a la Convención y 33 casos, personal no incluido en la Convención. También enfermaron miembros de una banda de música y personas que vieron un desfile fuera del hotel, por lo que

inicialmente se denominó *neumonía de Broad Street* para distinguir esta enfermedad de la sufrida por los legionarios. Los medios de comunicación hicieron un gran despliegue informativo del brote, creando una importante alarma social. Los huéspedes del hotel Bellevue Stratford cancelaron sus reservas y el hotel quedó vacío. En un intento desesperado por demostrar la seguridad del hotel, el gobernador del estado se alojó todas las noches en el hotel. Como dato anecdótico, el Hotel Bellevue Stratford tuvo que cerrar en noviembre de 1976, debido a la publicidad negativa por las misteriosas muertes que seguían sin estar resueltas. El edificio fue vendido en 1978 a la Sociedad Richard I. Rubin, que restauró el hotel y pudo reabrir sus instalaciones tras el brote que le daría su triste fama, pero bajo otro nombre: The Fairmont Hotel.

Pocos días después de la convención, los equipos de los Sistemas de Información Ambiental (EIA) y los epidemiólogos oficiales de los Centers of Disease Control and Prevention (CDC), dirigidos por el Dr. David Fraser rastreaban la zona buscando respuestas a la misteriosa enfermedad que afectaba a veteranos americanos. Todos los pacientes tenían síntomas muy parecidos: dolor torácico, fiebre alta, dificultad respiratoria y neumonía. Los estudios epidemiológicos y de laboratorio trataron de confirmar la gripe y otras enfermedades respiratorias conocidas como causa, sin resultados positivos.

En septiembre de 1976 el CDC todavía no había podido identificar el agente etiológico responsable de esta enfermedad. Lo único que pudo informar era que el brote había sucedido bien en el interior o en las afueras del Hotel Bellevue Stratford.

Ante la ausencia de un agente causal identificado para el brote, en octubre de 1976 las autoridades sanitarias iniciaron el programa de vacunación antigripal como medida preventiva, en caso de que el agente causal finalmente sí fuese el virus Influenza. Después de diez semanas, se habían administrado casi 50 millones de dosis de vacuna. Sin embargo, a raíz de que fallecieran tres personas de edad avanzada días después de ser vacunadas, el programa de inmunización tuvo que ser suspendido cuando el CDC descubrió que la vacuna se asoció a principios de diciembre con informes de un tipo de parálisis, conocida como síndrome de Guillain-Barré.

El profesor McDade, experto microbiólogo del CDC, en su búsqueda de la bacteria de la enfermedad del legionario, usó las mismas técnicas para el aislamiento de *Rickettsia*, dado que intentaba descartar la fiebre Q como agente causal. Las muestras se inocularon en cobayas por vía intraperitoneal y se obtuvieron de hígado y bazo de estas cobayas bacterias que se inocularon en embriones de pollo por vía vitelina. Al morir estos embriones, se observó un gran crecimiento bacteriano y se aislaron bacilos Gram negativos, no ácido-alcohol resistentes, de 0,3 a 0,4 micrones de ancho, y 2 a 3 micrones de largo. La bacteria era de difícil cultivo. Los cobayas que fueron inoculados murieron de una enfermedad febril y las investigaciones posteriores descartaron la *Rickettsia* como origen de la enfermedad del legionario.

En enero de 1977 el Dr McDade anunció el descubrimiento de la nueva bacteria. Fue nombrada *Legionella* y la enfermedad, la enfermedad del legionario, en referencia a sus víctimas. En abril de 1977, el término

“Enfermedad del Legionario” fue descrito por primera vez por el CDC como el nombre oficial de la enfermedad, aunque la prensa ya la había bautizado así desde el inicio del brote.

Se había encontrado el agente causal, pero aún no se sabía de dónde procedía y cómo había infectado a los asistentes a la Convención de la Legión Americana. El Dr. Carl Fliermans averiguó de dónde procedía la bacteria, cuando descubrió que los lípidos de la *Legionella* se parecían a los de las bacterias que había encontrado en las regiones templadas del Parque Nacional de Yellowstone. Estas bacterias tienden a vivir en temperaturas templadas y en el biofilm, asociadas con algunas especies de algas. Posteriormente, Fliermans empezó a estudiar otros hábitats acuáticos y encontró que esta bacteria reside en las aguas templadas naturales en todos los Estados Unidos y, sobre todo, en las torres de refrigeración de aire acondicionado.

Un dato llamativo fue que de las 182 personas que enfermaron, 33 no habían participado en la Convención de la Legión Americana, aunque habían estado tanto en el interior del Hotel Bellevue Stratford o habían pasado por delante de él. Más tarde, cuando se descubrió que el organismo estaba en el agua de las torres de refrigeración, se concluyó que la *Legionella* se había transmitido por el sistema de aire acondicionado, en las gotas de agua aerosolizadas. Incluso se llegó a concretar que habían sido los sistemas de aire acondicionado del hall del hotel los que habían causado mayor número de afectados, al ser donde se celebró la recepción y donde mayor tiempo estuvieron expuestos todos los asistentes.

En el tracto respiratorio de las personas que inhalaban los aerosoles, se multiplicaron las bacterias dentro de macrófagos, protegidas del ambiente hostil del sistema inmune humano. Posteriormente, causaban los síntomas de neumonía, que era la causa principal de la muerte. (Fuente: <http://microservices.es/legionela-hist%C3%B3ria-y-principales-brotos>)

Figura 1: Imagen histórica Hotel Bellvue-Stratford.



(<https://en.wikipedia.org/wiki/File:BellevueStratford.jpg>)

Figura 2: Imagen actual Hotel Bellvue-Stratford.



(<http://www.microservices.es/historia>)

Los primeros brotes de la enfermedad del legionario

En las publicaciones sobre el brote de la Legión Americana ya se mencionaban numerosos casos similares previos, aún sin causa conocida. Los sueros de estos casos permanecían guardados en las instalaciones de CDC en Atlanta. Entre ellos, los de 170 pacientes con neumonía de causa desconocida y 49 con sospecha de fiebre Q. En nueve de estas muestras hubo seroconversión en las segundas muestras recogidas durante la enfermedad. Varios de los pacientes de los que procedían las muestras tenían en común que habían enfermado mientras viajaban.

En las publicaciones del Dr D.W. Fraser sobre la neumonía por *Legionella* también se mencionan dos brotes anteriores en los años 1965 y 1968 (2). El primer brote conocido de neumonía por *Legionella* se produjo en el hospital psiquiátrico St Elisabeth's, de Washington DC en el año 1965, durante el que fallecieron 14 de los pacientes afectados, un 17% (3).

En 1968 un brote de fiebre de corta duración y sin foco aparente afectó a trabajadores, personal sanitario y visitantes del Oakland County Health Department of Pontiac (Michigan). Afectó al 95% de los trabajadores del hospital y no hubo fallecidos (4). La causa del brote se encontró en un condensador que nutría el aire acondicionado del edificio. Se expusieron varios cerdos de Guinea durante el brote en el edificio, a los que se detectaron nódulos pulmonares (5). En el cultivo de muestras pulmonares que se habían conservado congeladas, se aislaron cepas de *Legionella* de una especie

distinta a la que causó el brote en la convención de Filadelfia, que se denominó *Legionella micdadei*. Esta forma más leve de la legionelosis recibió el nombre de Fiebre de Pontiac.

El primer caso en Europa, en Benidorm

El primer brote conocido en Europa ocurrió en España, durante el verano de 1973, en un hotel de Benidorm. El 24 de julio de 1973, el equipo médico del aeropuerto de Abbotsinch, de Glasgow, informó a las autoridades que un turista procedente de Benidorm estaba muy grave y cuando aterrizó el avión el hombre, de 54 años, había fallecido. En la semana siguiente, fallecieron otros dos hombres, clientes del mismo hotel. Los tres presentaron fiebre, tos, delirio y desorientación, insuficiencia respiratoria y neumonía. Los tres eran mayores de 50 años, trabajaban en empleos de industria contaminante y habían estado de viaje en el mismo hotel de Benidorm. En los análisis, no se pudo demostrar qué tipo de infección o intoxicación habían padecido.

En el viaje, organizado por un importante operador turístico británico, viajaban 189 personas, mayoritariamente de Escocia y una pequeña proporción de otras zonas de Reino Unido. Salieron del aeropuerto de Escocia el día 14 de julio y se alojaron en el hotel, que estaba recién construido en 1971. Durante la estancia, según la encuesta que se hizo a 252 clientes, 164 personas se pusieron enfermas, y aunque la mayoría tenían molestias digestivas, el 20% tenía trastornos respiratorios y el 14 % alteraciones digestivas y respiratorias. La clínica podría indicar que el origen podía estar en niveles deficientes de la

higiene alimentaria y el nivel de cloración del agua del hotel. Los clientes afectados no seguían ninguna distribución concreta de habitaciones ni de fecha de inicio de síntomas. Entre los clientes de otros tres hoteles de Benidorm que se investigaron, también había un elevado número de clientes con infecciones alimentarias (32%), pero sólo un 7 % con alteraciones respiratorias. Se buscaron indicios en el avión de ida, un Boeing 737, sin hallazgos concluyentes. Se descartó la implicación de pájaros, artrópodos o tóxicos.

Los periódicos de la época hablaban de “Benidorm bug” o “Benidorm episode” para calificar el misterio de la enfermedad del hotel. Como cuenta el periódico escocés The Sunday Post, en su edición del día 11 de septiembre de 1977, un especialista en enfermedades infecciosas del Hospital Ruchill, de Glasgow, oyó en la radio de su coche que se había descubierto la bacteria del brote del hotel de Filadelfia. Inició una investigación sobre las muestras de los enfermos de Benidorm y al final pudo concluir que se trataba de la misma bacteria.

Mientras tanto, seguían apareciendo casos en este hotel. En 1977 se sabe que falleció otro turista escocés cliente del hotel. Y se produjo otro brote en el verano de 1980 con un total de 59 enfermos y un fallecido. Se llegó a la conclusión de que la fuente de contaminación se encontraba en la red de agua potable del hotel, puesto que no había otras fuentes como torres de refrigeración o spas que pudieran estar implicadas. De las 22 muestras de agua que se tomaron, se pudo cultivar finalmente *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en el agua potable de la peluquería y de las duchas de la tercera planta del hotel. A partir de ahí, se realizaron algunos cambios en la red del

agua, se hizo una hipercloración del agua a 60 ppm de cloro residual y se elevó la temperatura de los acumuladores de agua caliente sanitaria hasta 90 °C. Con otras medidas de mantenimiento, se evitó la aparición de nuevos casos de enfermedad.

Por tanto, parece que el primer brote conocido de enfermedad del legionario en un hotel ocurrió en este establecimiento de Benidorm, tres años antes al brote de Filadelfia. Hay que reconocer los trabajos de investigación y epidemiología de los británicos Grist, Reid y los investigadores españoles Nájera, Valenciano, Cañada y Casal, y a Joaquín de Juan y Joaquín Ortiz, médico y farmacéutico titulares de Benidorm respectivamente. En aquella época, los medios de los que disponía una España poco desarrollada a nivel científico eran escasos, en comparación a lo que existe hoy en día. Y la presión mediática y social debió de dificultar más aún su trabajo.

Con este brote, quedaba en evidencia la importante relación que los viajes y los hoteles iban a tener con la enfermedad del legionario, hasta el punto de haber favorecido la creación de protocolos de prevención y de información epidemiológica en un sector tan sensible a cualquier incidente como es el turismo. (Fuente: <http://www.microservices.es/historia>). En 1986 se creó una comisión europea dedicada exclusivamente al control y el estudio de la enfermedad del legionario relacionada con los viajes: European Working Group for Legionella Infections (EWGLI).

Últimos brotes en España

En diciembre de 2011 en el hotel Diamante Beach de Calpe (Alicante) se declararon los primeros casos de un brote de legionelosis. Se contagiaron 18 personas, entre clientes y empleados del hotel. Tres pensionistas británicos fallecieron. En mayo de 2012, hubo otro episodio con cuatro turistas afectados. El ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) contabilizó 25 casos en total y seis fallecidos. El último brote, declarado en junio de 2012, elevaba a 40 los casos. El origen parece estar en las instalaciones del spa del hotel, que ha sido reconstruido para poder reabrirlo con seguridad.

El último brote descrito de enfermedad del legionario ocurrió durante el mes de diciembre de 2015, en la localidad de Manzanares (Ciudad Real). Con un balance provisional de 237 enfermos y cuatro fallecidos, es el segundo peor brote en España de neumonía por *L. pneumophila*.

El peor brote de enfermedad del legionario se produjo en Murcia en julio del año 2001, con 449 casos confirmados y 5 fallecidos, lo que supuso una tasa de letalidad del 1%. En este brote, las fuentes de infección más probables fueron torres de refrigeración y agua caliente sanitaria. El brote se dio en la ciudad de Murcia, una zona de centro urbano con edificaciones en general de baja altura. Unido a las condiciones atmosféricas de poco viento y estancamiento de emisiones facilitó las emisiones de aerosoles de las fuentes emisoras a la altura de calles y viviendas (6, 7).

1.2. El agente etiológico: *Legionella*

1.2.1. Taxonomía y características microbiológicas

Legionella spp es un bacilo gram negativo no esporulado, de 0,3 a 0,9 µm de ancho. Su longitud varía desde formas cortas de 1,5 a 2 µm hasta formas filamentosas más largas de 20 µm de longitud. Se puede presentar como cocobacilo en los tejidos infectados y formas bacilares alargadas en los medios de cultivo. Desde el punto de vista metabólico es aerobia estricta, capnófila, poco sacarolítica. Su aislamiento in vitro es complicado, dado que los aminoácidos son su principal fuente de energía, siendo fastidiosa para su aislamiento in vitro porque requieren hierro y cisteína.

Salvo por tres especies que son inmóviles, *L. oakridgensis*, *L. nautarum* y *L. londinensis*, el resto de las especies de *Legionella* se mueven por medio de uno o más flagelos polares o subpolares (8)

Figura 3: Imagen de la bacteria *Legionella pneumophila*



Fuente: <http://microbiologia.umh.es/2010/10/26/legionelosis-en-madrid/>

La *Legionella pneumophila* destaca como primera especie descrita. Pertenece al Dominio: Bacteria; Linaje: Gamma Proteobacteria; Orden: Legionellales; Familia: Legionellaceae; Género: Legionella. Se han identificado 42 especies y más de 64 serogrupos. La *Legionella pneumophila* comprende 16 serogrupos. (9). La *Legionella pneumophila* serogrupo 1 es responsable de hasta el 80-85% de los casos de legionelosis (10, 11).

1.2.2. Ecología de la *Legionella*

Se considera una bacteria ambiental. Se han encontrado especies de Legionella en fuentes naturales de todo el mundo, desde aguas superficiales de lagos, ríos, estanques, hasta el agua subterránea, donde forma parte de su flora bacteriana (12). También se encuentra en bajas concentraciones en el plancton del interior de 14 especies de protozoos como *Hartmannella* y *Acanthamoeba*, como parásitos facultativos intracelulares, o formando parte de la biopelícula. Aunque se afirmó que el suelo tuvo una participación epidemiológica como fuente de *Legionella* en uno de los primeros brotes de la enfermedad del legionario, existen pocos intentos de aislar especies de *Legionella* del suelo, aunque se ha aislado en terrenos húmedos y lodos (13, 14).

Se las ha aislado en hábitats acuáticos con temperaturas desde 5,7°C hasta 63°C, y en aguas calientes de manantial, utilizadas para hidroterapia. Se ha detectado mayor concentración de especies de

Legionella en aguas más calientes (de 30°C a 45°C) que en aguas más frías (8).

Desde este hábitat puede colonizar los sistemas de abastecimiento de las ciudades y a través de la red de distribución de agua potable, incorporarse a los sistemas de agua sanitaria (fría o caliente) u otros sistemas que requieren agua para su funcionamiento, como torres de refrigeración, condensadores o fuentes ornamentales. A partir de estas instalaciones, puede infectar al hombre por inhalación de microaerosoles contaminados con la bacteria. Los mecanismos por los que la *Legionella* y otras bacterias del agua pueden dispersarse por aerosoles son numerosos: atomizadores, baños con hidromasaje, jacuzzis, piscinas, fuentes ornamentales, humectadores, sistemas contraincendios de agua, refrigeración por aerosolización, riego por aspersión, etc. En algún estudio se ha aislado incluso en los cabezales de ducha, aunque la evidencia de que fue la causa de la legionelosis es dudosa (15).

Parece sobrevivir a los procesos de cloración de las instalaciones de aguas potables municipales por lo que es esperable su presencia en el agua suministrada a hogares, hospitales, hoteles y otros edificios.

Se cree que debido a la presión del movimiento del agua en los circuitos de agua, los microorganismos se pueden desplazar desde el biofilm, colonizando otras partes del sistema en condiciones favorables. En estudios revisados lo valoran como una posible causa del aumento de inóculos de *Legionella* tras tratamiento de desinfección de choque o en épocas de aumento de flujo en los dispositivos (16)

La *Legionella* tiene requerimientos complejos para crecer en medios de cultivo artificiales de laboratorio, pero sobrevive y se multiplica con facilidad en el agua. Evidentemente el agua por sí sola no permite la proliferación de la *Legionella*. Los factores que promueven su proliferación son poco conocidos. Una característica biológica importante de esta bacteria es su capacidad de crecer intracelularmente, tanto en protozoos como en macrófagos humanos. Se descubrió que la *Legionella* se multiplica en asociación con amebas acuáticas y terrestres de los géneros *Acanthamoeba* y *Naegleria* (17), además de otras como *Hartmannella* y *Tetrahymena* (18, 19). Las amebas fagocitan a la *Legionella*, que sobrevive y se multiplica en ambientes nutricionalmente deficientes siendo parásito dentro de los protozoos. Las instalaciones artificiales favorecen el estancamiento y la acumulación de productos que sirven de nutrientes para los protozoos y bacterias con los que convive, y que a una temperatura adecuada, alcanza niveles infectantes para el hombre (20, 21).

La temperatura ambiental ideal para su multiplicación es de entre 20 °C y 45 °C, destruyéndose a 70 °C. La temperatura óptima de crecimiento de 35 °C a 37 °C. Por estas condiciones especiales de supervivencia, los casos de enfermedad del legionario aumentan a finales de verano y principios de otoño, con una clara tendencia estacional a los meses más calurosos, entre junio y octubre. Y posiblemente también sea la causa de que la enfermedad en España sea más prevalente en la zona mediterránea que en la norte (22).

1.2.3. Fuentes de infección

La transmisión de la *Legionella* está asociada a la utilización de agua y se produce a través de la inhalación de aerosoles y la microaspiración de agua colonizada por la bacteria, alcanzando así las vías respiratorias de los pacientes. Es muy rara la inoculación directa, por ejemplo en heridas quirúrgicas con agua de quirófano contaminada o durante el baño de pacientes en el postoperatorio (23). En cuanto a la posible transmisión de persona a persona, en algunos trabajos se ha valorado como probable (24), aunque no se ha llegado a demostrar (25).

La infección por *Legionella* se adquiere en dos grandes ámbitos, el comunitario y el hospitalario. Puede presentarse en forma de brotes o casos aislados. Las instalaciones de riesgo se recogen en el RD 865/2003 de 4 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis (Tabla 1)(26)

Los brotes de legionelosis en el ámbito hospitalario se ven favorecidos por el hecho de que hay pacientes más vulnerables a las infecciones en general, por estar inmunodeprimidos o presentar una alta comorbilidad. La fuente habitual de infección por *Legionella* es el sistema de agua caliente, sobre todo en duchas o baños (27). Otras fuentes posibles son las torres de refrigeración que atienden al complejo hospitalario, sondas nasogástricas (28), humidificadores, equipos de terapia respiratoria o hidromasajes. Se ha relacionado con el uso de agua corriente para limpiar los nebulizadores y máscaras (8) o para preparar alimentación por sonda nasogástrica.

Tabla 1: Clasificación de las instalaciones de riesgo para la proliferación y dispersión de *Legionella*, según RD 865/2003, de 4 de julio.

Instalaciones con mayor probabilidad
<ul style="list-style-type: none">- Torres de refrigeración y condensadores evaporativos- Sistemas de agua caliente sanitaria con acumulador y circuito de retorno- Sistema de agua climatizada con agitación constante y recirculación a través de chorros de alta velocidad o la inyección de aire (spas, jacuzzis, piscinas, bañeras terapéuticas, hidromasaje, etc.)- Centrales humidificadores industriales
Instalaciones con menor probabilidad
<ul style="list-style-type: none">-Sistemas de instalación interior de agua fría de consumo humano, depósitos móviles y agua caliente sanitaria sin circuito de retorno- Equipos de enfriamiento evaporativo que pulvericen agua- Humectadores- Fuentes ornamentales- Sistemas de riego por aspersion en el medio urbano- Sistemas de agua contra incendios- Elementos de refrigeración por aerosolización, al aire libre- Otros aparatos que acumulen agua y puedan producir aerosoles
Instalaciones de riesgo en terapia respiratoria
<ul style="list-style-type: none">- Equipos de terapia respiratoria- Respiradores- Nebulizadores- Otros equipos médicos en contacto con las vías respiratorias

1.3. Enfermedad del Legionario

1.3.1. Características generales

La legionelosis es una enfermedad bacteriana aguda multisistémica, causada en el 80-85% de los casos por la bacteria Gram negativa *Legionella pneumophila* serogrupo 1 (10, 29), con dos grandes manifestaciones clínicas y epidemiológicas identificadas y diferentes: la enfermedad del legionario, una neumonía por *Legionella* (CIE-10 A48.1) y la fiebre de Pontiac (CIE-10 A48.2), forma no neumónica, en general autolimitada, con muy buena evolución y baja mortalidad (9). Los pacientes se restablecen espontáneamente en el término de dos a cinco días, sin tratamiento. Se considera más bien una reacción al antígeno inhalado que una invasión bacteriana.

Con el término “legionelosis” nos referimos a todas las enfermedades provocadas por *Legionella*, mientras que la enfermedad del legionario hace referencia a la neumonía por *L. pneumophila* (30). Sin embargo, muchas veces veremos el término de legionelosis para referirse a la forma neumónica de la enfermedad.

La enfermedad del legionario afecta sobre todo a hombres de edad media, especialmente a fumadores y pacientes con diabetes mellitus, historia de alcoholismo crónico, enfermedad pulmonar crónica, nefropatías, cáncer o con inmunodeficiencias de cualquier tipo. Se dice que es una enfermedad oportunista, por esta preferencia por pacientes con comorbilidad (31). Los casos en niños son poco frecuentes y suelen ser de origen nosocomial.

1.3.2. Transmisión

Como decíamos más arriba, la transmisión de la infección se realiza por vía aérea mediante la inhalación de aerosoles o gotitas respirables (menores de 5 μm) que contienen *Legionella* y también por microaspiración de agua contaminada. Es posible que existan otros modos de transmisión, aunque no se ha demostrado la transmisión persona a persona, por lo que no son necesarias medidas de aislamiento de los pacientes (31).

1.3.3. Clínica

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Legionella* van desde cuadros asintomáticos sólo detectables en estudios de seroprevalencia hasta neumonías severas, objeto de esta tesis.

En cuanto a la seroprevalencia, algunos estudios han demostrado la presencia de anticuerpos frente a *Legionella* en trabajadores hospitalarios que estuvieron en contacto con pacientes con infección por *Legionella*, aunque no llegaron a presentar clínica. Estos hallazgos llegaron a plantear dudas acerca de la posible transmisión persona a persona (24). Es posible que la variabilidad clínica tan extensa se deba al tamaño del inóculo, la forma de transmisión y factores del huésped (16).

Formas clínicas:

- 1. Asintomática:** sólo detectable en estudios de seroprevalencia.

La seroprevalencia de anticuerpos frente a *Legionella* oscila entre el 0,1 al 26% (24, 32-34).

2. Fiebre de Pontiac: es la forma no neumónica de la infección por *Legionella*. Es benigna y no requiere tratamiento. La letalidad es nula. Tiene un periodo de incubación de entre 5 horas y 5 días. La clínica incluye fiebre, malestar general, escalofríos y cefalea. Se han descrito contados brotes epidémicos de la enfermedad.

3. Neumonía por *Legionella* o enfermedad del legionario:

Su forma de presentación es muy variable e inespecífica, implicando numerosos órganos: anorexia, malestar general, mialgias, clínica digestiva (diarrea, vómitos, dolor abdominal), respiratoria (tos seca, disnea, expectoración) o neurológica (disminución del nivel de conciencia, delirios, confusión, cefalea). La fiebre suele ser muy alta de hasta 41°C. Es frecuente la insuficiencia renal y la afectación hepática, que mejoran una vez superada la infección (35, 36).

La clínica respiratoria inicialmente no es muy marcada y los síntomas incluyen tos seca que se va haciendo productiva, expectoración rosácea o dolor torácico. La clínica digestiva y neurológica es muy sugestiva de la enfermedad del Legionario, pero la sensibilidad no es muy elevada (37, 38).

El periodo de incubación oscila entre 2 y 15 días.

Tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad; la tasa de ataque en brotes es de 0,1 a 5 % en población general y la letalidad, en la comunidad, supone menos del 5 %, pero puede

llegar a ser del 15 o 20 % si no se instaura un tratamiento antibiótico adecuado. En los casos nosocomiales la frecuencia oscila entre el 0,4 y 14 % y la letalidad puede llegar a ser del 40 % e incluso alcanzar el 80 % en pacientes inmunocomprometidos sin tratamiento adecuado.

1.3.4. Características analíticas y radiológicas.

A nivel analítico, destaca la presencia de hiponatremia en muchos de estos pacientes con neumonía por *Legionella* y se encuentra con más frecuencia que en pacientes con otro tipo de neumonías (39).

Otros datos analíticos sugestivos de la enfermedad del legionario son la hipertransaminasemia y un aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). Se cree que este aumento se debe a la rabdomiolisis que se produce en los casos más graves.

La presentación radiológica es poco específica y no sirve para distinguir estas neumonías de otras. La afectación unilobular en la radiografía es la más frecuente. Otra alteración frecuente es el derrame pleural, de escasa cuantía habitualmente (38). Se ha descrito una tendencia, más frecuente en las neumonías por *L. pneumophila*, a evolucionar durante el tratamiento antibiótico, de modo que lo que al principio del diagnóstico era una afectación de un solo lóbulo acaba afectando a varios, a pesar del tratamiento adecuado (40).

1.3.5. Diagnóstico

1.3.5.1. Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de neumonía por *Legionella* es complicado. Es difícil distinguirla por los síntomas y signos de otras neumonías (38).

Lo importante es una correcta sospecha clínica sobre un contexto epidemiológico sugestivo y algunos datos clínicos y las características generales de los pacientes afectados. Suelen ser varones de edad media, con comorbilidad asociada.

Aunque se han descrito signos, síntomas y hallazgos de laboratorio sugestivos de que la neumonía se debe a infección por *Legionella*, como cefalea, fiebre alta, confusión mental, diarrea, insuficiencia respiratoria aguda, hiponatremia y aumento de creatinquinasa (CPK) por rhabdmiolisis (41, 42), se ha comprobado su baja especificidad para el diagnóstico, de un 50% (43).

Para un diagnóstico seguro hay que recurrir a técnicas específicas de laboratorio.

1.3.5.2. Técnicas de laboratorio

Existen diferentes técnicas de diagnóstico de la infección por *Legionella*. La que actualmente se usa con mayor frecuencia por su simplicidad, rapidez y fiabilidad es la detección de antígeno de *L. pneumophila* en orina.

1.3.5.2.1. Cultivo

El cultivo sigue siendo la base del diagnóstico, ya que es absolutamente específico y permite el aislamiento para el estudio epidemiológico.

Se recomienda el medio BCYEa suplementado con polimixina B, anisomicina y cefamandol. Puede ser aislada desde muestras respiratorias, pero la sensibilidad del cultivo de expectoración es baja (50% en laboratorios especializados). Las muestras de lavado broncoalveolar poseen mejor sensibilidad. La *Legionella* crece a partir de las 48 horas de incubación, a 37 °C y en aerobiosis. Las colonias son de color azulado y de textura esmerilada (aspecto de “vidrio molido”). En la tinción de Gram se observa como bacilos gramnegativos largos y finos. Se determina su dependencia a la cisteína y se confirma su identificación mediante aglutinación con partículas de látex. Un informe de cultivo negativo, sólo se emite después de 10 días de incubación y revisión periódica.

1.3.5.2.2. Inmunofluorescencia directa:

Esta técnica puede detectar *Legionella* en muestras respiratorias y tejidos en dos a cuatro horas, aunque puede haber falsos positivos por reacciones cruzadas. Su sensibilidad varía entre 25 y 66%. El lavado broncoalveolar ha mostrado mejor rendimiento que la aspiración transtraqueal y la expectoración.

1.3.5.2.3. Detección de antigenuria:

Las técnicas de detección de antígenos de *Legionella* en orina fueron creados por Kohler en el Indiana University Medical Center y son radioinmunoanálisis, ensayo inmunosorbente enzimático y aglutinación del látex. Actualmente existe una prueba rápida que utiliza inmunocromatografía de membrana para detectar antígenos en orina en 15 minutos, muy útil por su rapidez (Binax NOW, Portland, Maine). Sus limitaciones son que sólo detecta *Legionella pneumophila* serogrupo 1, aunque es el patógeno humano más frecuente, y la excreción prolongada de antígeno en algunos pacientes, como los inmunosuprimidos, que pueden excretar el antígeno durante más de 60 días. Comparado con el cultivo, la sensibilidad de la detección del antígeno urinario es entre 40% y 80% pero su especificidad se encuentra entre el 97 y el 100% (8, 44)

1.3.5.2.4. Diagnóstico serológico:

La seroconversión puede llevar de tres a cuatro semanas. La detección de anticuerpos se realiza con inmunofluorescencia indirecta. Un incremento de cuatro o más veces en el título se considera diagnóstico. En muestra única, un título de 256, en presencia de neumonía, se considera diagnóstico. Sin embargo, dada la prevalencia de anticuerpos en personas asintomáticas, ésta se debe interpretar con precaución.

Tabla 2: Pruebas diagnósticas de laboratorio para la enfermedad del legionario

Prueba	Sensibilidad %	Especificidad %	Notas
Cultivo esputo	20-95	100	Necesita 2 a 4 días, hasta 14 días, y medios especiales de crecimiento
IFD esputo	20-50	99	Muy rápido, de 2 a 4 horas.
Antígeno Legionella en orina	60-95	100	Muy rápido, de 15 min a 3 horas. Puede ser positivo meses. Alta especificidad para <i>L. pneumophila</i> serogrupo 1
Serología anticuerpos	20-70	95-99	Necesita de 3 a 9 semanas. Alta especificidad para <i>L. pneumophila</i> serogrupo 1. Seroprevalencia asintomáticos
PCR esputo	20-75	90-95	Rápido. Método no estandarizado.

Fuente: Manual de prevención e control ambiental da lexielose. Xunta de Galicia.

1.3.5.2.5. Amplificación de ácidos nucleicos:

Se han implementado RPC tradicional y en tiempo real a partir de muestras respiratorias, orina, suero, y leucocitos. La sensibilidad fluctúa entre 30 y 86%.

1.3.6. Características epidemiológicas

Es una enfermedad de distribución mundial aunque su incidencia es mayor en países desarrollados, donde la presencia de aires acondicionados y suministros de agua potable son más frecuentes.

En España se han descrito casos en prácticamente toda la geografía, aunque la distribución por comunidades es heterogénea. Se presenta en brotes epidémicos o como casos esporádicos aislados. Como veremos, aunque se describen casos y brotes durante todo el año, la incidencia aumenta a finales de verano y en otoño (45). En Galicia tradicionalmente se detectan mayor número de casos en las provincias más pobladas, A Coruña y Pontevedra, y suelen darse con mayor frecuencia en otoño.

La relevancia de esta enfermedad, desde el punto de vista de salud pública, se debe a su frecuente presentación en brotes, tanto comunitarios como nosocomiales, su letalidad, especialmente en personas de edad avanzada o con comorbilidad, su impacto en la economía, especialmente en zonas con turismo, y la posibilidad de prevención mediante el control de las instalaciones que utilizan agua. El mejor modo de prevenir la enfermedad, no obstante, es su detección precoz. Es una enfermedad de declaración obligatoria. El Real Decreto 2210/1995, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE), establece que la modalidad de declaración para esta enfermedad es semanal con datos epidemiológicos básicos.

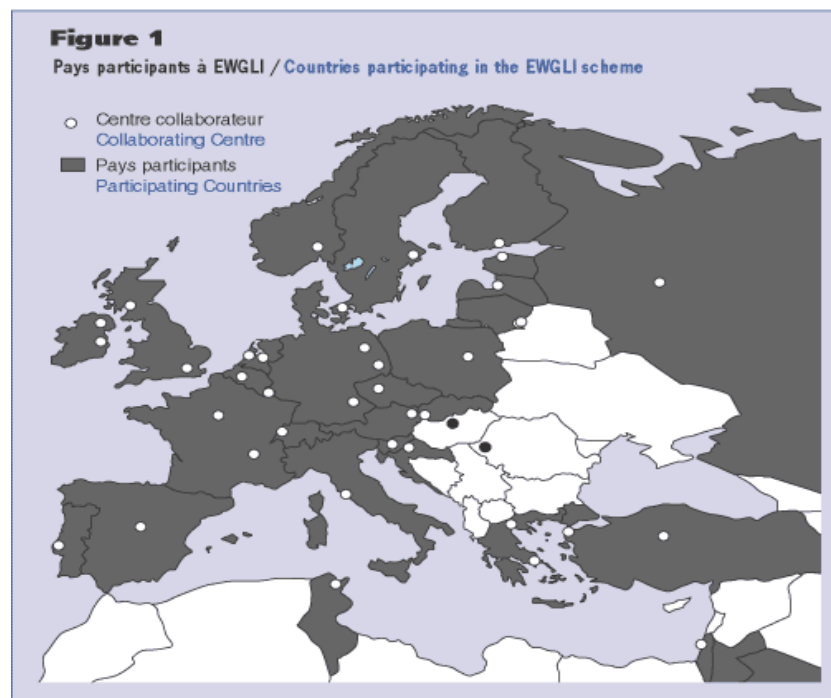
La *Legionella* figura entre los agentes causales más frecuentes de neumonía adquirida en la comunidad, por detrás de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Chlamydia pneumoniae*, y es la responsable del 10 al 50% de neumonías nosocomiales (46).

El ámbito sanitario es especialmente vulnerable y se ha estimado que el 23% de las infecciones debidas a *Legionella* son nosocomiales, por la colonización de los sistemas de agua de los hospitales y dispositivos anexos (47). La transmisión nosocomial puede y debe ser prevenida mediante desinfección del sistema de agua, eliminando la bacteria (48).

A pesar de ser una enfermedad de declaración obligatoria, su incidencia es difícil de determinar por la variabilidad de la aplicación de los tests diagnósticos y porque no es una causa de neumonía en la que piense el clínico en un primer momento. Se cree que puede estar infradiagnosticado (49).

Dado que las infecciones por *Legionella* se relacionan frecuentemente con los viajes, en 1986 se creó una comisión dedicada al control y estudio de la enfermedad del legionario relacionada con los viajes: European Working Group for Legionella Infections (EWGLI), que creó un programa europeo de vigilancia de la legionelosis asociada a los viajes (EWGLINET). Sus objetivos son identificar casos de infección por *Legionella* en viajeros de regreso, detectar brotes y clusters de legionelosis, y colaborar en el control y la prevención de otros casos. España forma parte del EWGLI y tiene obligación de notificar, desde el nivel nacional, los casos de legionelosis en residentes españoles con evidencia de haber contraído la enfermedad en viajes en el territorio europeo. Además los casos en viajeros extranjeros asociados a viajes en España se comunican a las comunidades autónomas para su investigación.

Figura 4: Países participantes en el EWGLI



Fuente: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=212&LanguageId=1>

Desde 2010 este control europeo ha pasado a ser responsabilidad del ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), con sede en Estocolmo, y la red EWGLINET ha pasado a denominarse ELDSNet (European Legionnaires' Disease Surveillance Network)

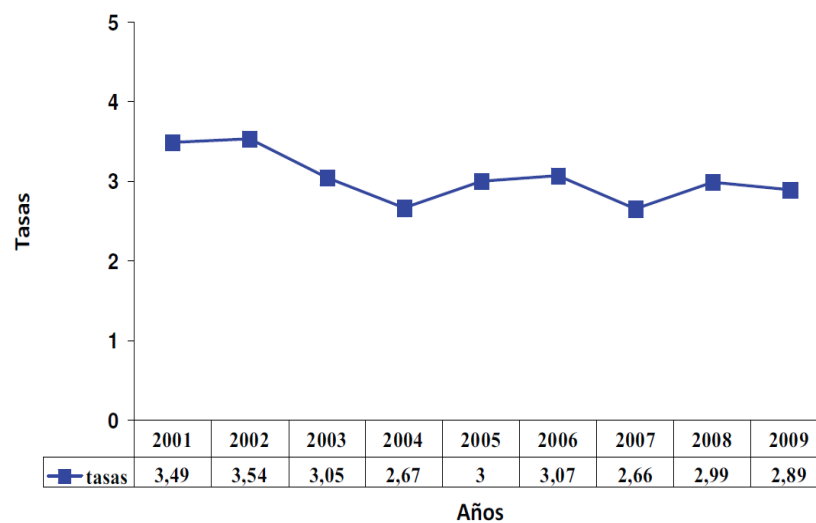
A efectos de notificación se considera como definición clínica del caso la enfermedad del legionario, cuando es una enfermedad respiratoria aguda con signos focales de neumonía, fiebre, cefalea y mialgias, y la fiebre de Pontiac como síndrome febril agudo y autolimitado, de evolución benigna. El caso confirmado es el compatible con la definición clínica de caso y cualquiera de los diagnósticos microbiológicos considerados de confirmación: aislamiento de cualquier especie o serogrupo de *Legionella* a partir de secreciones respiratorias, tejido pulmonar o sangre,

seroconversión frente a *Legionella pneumophila* serogrupo 1, por inmunofluorescencia indirecta, en sueros formados en la fase aguda y convaleciente de la enfermedad, o demostración de antígenos de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en orina por ELISA o RIA. Y el caso sospechoso o probable es aquel compatible con la definición clínica de caso y /o resultado positivo en alguna de las siguientes pruebas de laboratorio consideradas presuntivas: título alto de anticuerpos frente a *Legionella pneumophila* serogrupo 1, seroconversión frente a cualquier especie o serogrupo de *Legionella* distinto de *Legionella pneumophila* serogrupo 1, en sueros formados en la fase aguda y convaleciente de la enfermedad, o inmunofluorescencia directa en secreciones bronquiales o tejido pulmonar frente a cualquier especie o serogrupo de *Legionella*.(50)

De todas formas, si sólo se usa la determinación de antígeno en orina para el diagnóstico diferencial en las neumonías, se calcula que el 20% de los pacientes con enfermedad del legionario no se diagnosticarán, dado que la prueba no detecta otras especies de *Legionella*, distintas de la *L. pneumophila*, ni otros serogrupos, que no sean serogrupo 1. La tasa de incidencia en España se calcula en torno al 7.8 por millón de habitantes, aunque se cree que estas cifras pueden estar infravaloradas, por el cuadro respiratorio banal que muchas veces no es investigado. Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III, la tasa de incidencia por 100.000 habitantes en el 2009 fue de 2.89.

La incidencia de la enfermedad ha presentado una tendencia creciente en el periodo de 1997 a 2000 y se debería a la implantación progresiva de la notificación de legionelosis en las comunidades autónomas y a la introducción de técnicas rápidas de diagnóstico como la detección de antígeno en orina a finales de los noventa (49). A partir del año 2001 las cifras de incidencia se han estabilizado, probablemente en relación con las medidas de control y prevención de la legionelosis que entran en vigor de forma legislativa con el RD 909/2001, del 7 de julio (51).

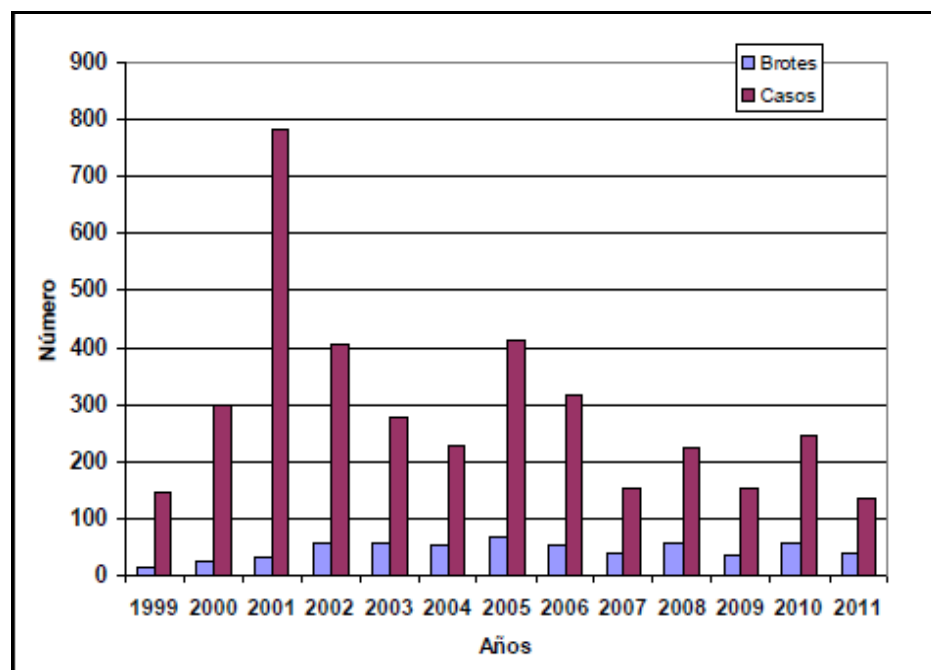
Figura 5: Legionelosis. Tasas de incidencia por 100.000 habitantes. España. Años 2001-2009.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. RENAVE. Centro Nacional Epidemiología

Aunque los brotes son los que generan más alarma social, son más frecuentes los casos aislados. En la Figura 6, se representa la situación en España de 1999 a 2011.

Figura 6: Legionelosis. Brotes y casos notificados. 1999-2011



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. RENAVE. Centro Nacional Epidemiología.

1.3.7. Pronóstico y letalidad

La letalidad se sitúa en un 3 a 5%, según distintos estudios, y en general es más alta en pacientes con mayor comorbilidad o ingresados en UCI. En España, según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en el periodo entre 1999 a 2011 la mortalidad global media fue del 4,1%. El

diagnóstico más precoz favorece un inicio temprano de antibioterapia correcta y ha permitido reducir la mortalidad.

No obstante, en pacientes inmunodeprimidos o con importante comorbilidad, la mortalidad alcanza el 60% en algunos estudios.

Hay numerosos estudios sobre los factores pronósticos de la enfermedad del legionario, buscando marcadores analíticos que indiquen afectación sistémica más profunda. Se ha relacionado la neumonía por *Legionella* con la insuficiencia renal aguda. No se conoce la razón, pero se habla de que la rabdomiolisis, bien por la fiebre alta típica de la clínica de este tipo de neumonías, por toxinas o shock séptico secundario, puede jugar un papel (52-59). Sería de importancia clínica conocer cuáles pueden ser determinantes para prever, ya en el ingreso o al menos a la mayor brevedad, la evolución del paciente, tanto la posibilidad de desenlace fatal como la de ingreso en UCI, asociado a una mayor mortalidad (60-63).

Los pacientes con neumonía por *Legionella* suelen precisar con mayor frecuencia ingresos en UCI y ventilación mecánica, en comparación con otras neumonías, y a pesar de una comorbilidad similar (64). Conocer factores que predispongan al ingreso en UCI en pacientes con neumonía, permite un manejo correcto temprano de la sospecha de enfermedad del legionario (65). El tratamiento precoz con el antibiótico adecuado se ha demostrado que mejora la supervivencia en estos

pacientes, por lo que es importante pensar en esta posibilidad cuanto antes, sobre todo en pacientes graves inestables e ingresados en la UCI (66-69). La enfermedad del legionario es la segunda causa de neumonía, tras la neumonía neumocócica, que ingresa en UCI, y la mortalidad de los pacientes ingresados en esta unidad ronda el 30%, en algún estudio hasta el 60% (6, 67, 70-83)

1.3.8. Tratamiento

Dado que las especies de *Legionella* son patógenos intracelulares que se reproducen dentro de macrófagos y monocitos, la elección del antibiótico está condicionada y limitada a aquellos que alcancen una elevada concentración dentro de las células.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de un antibiótico frente a la *Legionella* no asegura su eficacia *in vivo*, por el carácter intracelular de la infección. Los antibióticos que se acumulan preferentemente en los macrófagos y frente a los cuales la *Legionella* es sensible *in vitro* son los que han demostrado mayor eficacia: macrólidos, ketólidos, quinolonas, rifampicina, cotrimoxazol y tetraciclinas (84). Clásicamente la eritromicina ha sido el fármaco de elección, dado que ha demostrado reducir la mortalidad en estos pacientes, sobre todo cuando se administra de forma precoz (8). Pero en los últimos años han aparecido otros antibióticos más activos en modelos celulares y animales, con menos efectos secundarios, y de posología más cómoda.

Según algunos estudios (81) claritromicina, azitromicina y fluoroquinolonas son los antibióticos más eficaces frente a la *Legionella*. En otros estudios se ha demostrado que los pacientes tratados con fluoroquinolonas (levofloxacino) mejoran clínicamente más rápido que los tratados con macrólidos, como eritromicina o claritromicina (85). Las fluoroquinolonas son los antibióticos que muestran la mejor actividad frente a la *Legionella* tanto *in vitro* como en los estudios experimentales (86), por las elevadas concentraciones intracelulares. El único estudio comparativo entre macrólidos y quinolonas demuestra que pacientes tratados con quinolonas tardan significativamente menos en estar afebriles, reduciendo la estancia hospitalaria (87, 88). En pacientes trasplantados no interaccionan con la ciclosporina y el tacrolimus, a diferencia de la eritromicina (84).

El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo antes posible, ya que el retraso en su administración se puede asociar a un peor pronóstico. Además la vía parenteral es la de elección, salvo en casos leves, donde la vía oral puede ser suficiente. Una vez obtenida una respuesta clínica, que puede tardar entre 3 y 5 días, se podría cambiar a vía oral. La duración depende del tipo de antibiótico elegido, la inmunosupresión y el curso clínico.

La recuperación de la infección puede ser lenta y condicionada por complicaciones comunes a otras neumonías, como debilidad, pérdida de memoria, afectación hepática y/o renal.

2. Justificación del estudio

No hay estudios sobre las características de las neumonías por *Legionella pneumophila* atendidas en el CHUAC en el periodo de estudio, con lo que un estudio englobando todos los pacientes diagnosticados en el CHUAC durante un periodo de estudio medio es de utilidad para saber en qué parámetros nos movemos.

Además se buscaron posibles factores pronósticos que puedan ayudar a prever el desenlace de la enfermedad, tanto la evolución hacia la curación o el fallecimiento, como el ingreso en UCI, asociado también a mayor mortalidad. Identificar los factores de riesgo puede ayudar a definir mejor la prevención y el diagnóstico precoz de infecciones severas con posible mal pronóstico. Y se podrían utilizar como marcadores de gravedad.

Dado que el ingreso en la unidad de cuidados intensivos es frecuente en pacientes con neumonía por *L. pneumophila*, se estudiaron los factores que favorecen su ingreso, sobre todo la comorbilidad, valores analíticos o radiográficos, o datos clínicos.

La mortalidad de la neumonía por *Legionella* es alta, sobre todo en pacientes críticos. Por eso, tener factores pronósticos que permitan un diagnóstico precoz permite prever complicaciones, una evolución desfavorable y facilita el inicio muy precoz de antibioterapia adecuada. La clínica puede no hacer pensar en una neumonía, cuando no presentan síntomas respiratorios claros, sino clínica digestiva o neurológica, y fiebre muy alta.

Se ha relacionado la neumonía por *Legionella* con la insuficiencia renal aguda. No se conoce la razón, pero se supone que la rabdomiolisis, bien por la fiebre alta típica de la clínica de este tipo de neumonías, por toxinas o shock séptico secundario, puede jugar un papel. En nuestro estudio se recogieron datos de los niveles de CPK (creatinfosfoquinasa) y LDH (lactato deshidrogenasa) de los pacientes ingresados, como indicadores de miositis severa, para comprobar si pueden ser la causa de la insuficiencia renal y a su vez de la mala evolución.

3. Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

H₀ Hipótesis nula:

- La comorbilidad no se asocia a un peor pronóstico en pacientes con neumonía por *Legionella pneumophila*
- La función renal, medida por el aclaramiento de creatinina, no se asocia a un peor pronóstico

H_a Hipótesis alternativa:

- La comorbilidad y la función renal alterada se asocian a un peor pronóstico en pacientes con neumonía por *Legionella pneumophila*

3.2. Objetivos

- Determinar las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes, y su evolución
- Determinar factores pronósticos asociados con la evolución de estos pacientes.
- Determinar factores predisponentes al ingreso en UCI.

4. Material y Métodos

4.1. Ámbito de estudio

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)

4.2. Periodo de estudio

El periodo que estudiamos para este trabajo comprende desde el año 2000 hasta el 31 de diciembre de 2013.

4.3. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional de seguimiento retrospectivo con revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de neumonía por *L. pneumophila* durante el periodo de estudio en el CHUAC.

4.4. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizaron búsquedas bibliográficas en Pubmed, usando los siguientes términos MESH: *Legionnaires´disease, legionellosis, Legionella pneumophila, acute renal failure, myoglobinuria, rhabdomyolysis, outcomes, risk factors, mortality, prognosis, prognostic factors, fatality, intensive care unit, ICU.*

En todas las búsquedas se revisó la bibliografía de los artículos más destacados para encontrar nuevas fuentes y los artículos citados.

4.5. Criterios de inclusión

1. Pacientes de cualquier edad
2. Atendidos en el CHUAC durante el periodo de estudio
3. Con ficha epidemiológica cubierta, archivada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del CHUAC.
4. Con diagnóstico de legionelosis o neumonía por *Legionella pneumophila*, confirmada por determinación de antígeno de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en orina y con hallazgos radiológicos compatibles con neumonía.

4.6. Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión establecidos

4.7. Mediciones

Se estudiaron de forma retrospectiva todos los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) de enero de 2000 a diciembre de 2013, con ficha epidemiológica en el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del CHUAC, y con diagnóstico confirmado por determinación de antígeno de *Legionella pneumophila* en orina (inmunocromatografía de membrana Binax NOW para *Legionella pneumophila* serogrupo 1, con una sensibilidad de hasta el 97% en orina concentrada, y una especificidad del 97% (89)) y hallazgos clínico-radiológicos compatibles con neumonía, según los criterios diagnósticos

aprobados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (90).

Los datos de los pacientes ingresados en el CHUAC con diagnóstico de neumonía por *Legionella pneumophila* se guardan en archivos administrados y custodiados en el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

De estos archivos se obtuvieron los números de historia de los pacientes atendidos y diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* en el periodo de estudio en el CHUAC. Además se revisaron las entrevistas epidemiológicas, realizadas por el servicio de Medicina Preventiva en el momento del diagnóstico, donde se anotan datos de interés epidemiológico, si se trata de un caso de brote, nosocomial o comunitario, posibles focos de infección, fecha de inicio de síntomas.

Una vez recogidos los números de historia, se procedió a revisar las historias de cada paciente de forma codificada. Se revisaron el informe de alta, las pruebas complementarias analíticas y de imagen, los antecedentes recogidos.

De cada paciente incluido en el estudio se registraron y estudiaron las variables recogidas en la Tabla 3.

Tabla 3: Variables estudiadas

<p>Variables sociodemográficas</p>	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Procedencia Ciudad de A Coruña y área metropolitana Fuera del área sanitaria</p>
<p>Variables comorbilidad: Enfermedades o condiciones del paciente, que puedan afectar a la evolución de la enfermedad o predisponer a padecerla.</p>	<p>Comorbilidad asociada</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPOC - Diabetes Mellitus - Cardiopatía (cualquier afectación cardíaca, desde leve a severa: arritmias, valvulopatía, cardiopatía isquémica...) - Accidente cerebrovascular agudo - Neoplasia - Enfermedad renal (cualquier afectación renal, desde leve a severa: poliquistosis, insuficiencia renal, neoplasias...) - Enfermedad hepática (cualquier afectación hepática, desde leve a severa: hepatitis aguda o crónica, cirrosis, metástasis, hepatocarcinoma...) - Inmunosupresión (medicamentosa, infecciosa) - Consumo excesivo de alcohol, en el pasado o actual (dato recogido en antecedentes personales o diagnóstico en el informe de alta) - Corticoterapia prolongada (dosis inmunosupresoras, no terapia tópica ni inhalada) - Hábito tabáquico (tabaquismo actual) <p>Índice de Comorbilidad de Charlson ajustado por edad</p>
<p>Variables de la enfermedad: recogidos en el informe de urgencias, en los comentarios de enfermería o en el informe de alta, cuando se refieren al momento del ingreso)</p>	<p>Fecha de primeros síntomas (referida por paciente)</p> <p>Fecha de primera asistencia en el hospital</p> <p>Servicio donde ingresa el paciente</p> <p>Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Tos - Disnea - Cefalea - Pleurodinia - Expectoración - Dolor abdominal - Diarrea - Vómitos - Sd confusional agudo/delirios/bajo nivel de conciencia - Malestar general

	<p>Origen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comunitario - Nosocomial (ingreso mín 10 días antes inicio síntomas) <p>Evolución: alta a domicilio o exitus intrahospitalario</p> <p>Ingreso en UCI al ingreso o durante la estancia hospitalaria</p> <p>Intubación orotraqueal o no durante ingreso en UCI (ventilación mecánica invasiva)</p>
<p>Hallazgos radiográficos: En las radiografías realizadas en el momento del diagnóstico de neumonía.</p>	<p>Afectación unilobular (un solo lóbulo o segmento pulmonar) Afectación multilobular (varios lóbulos afectados, neumonías bilaterales...)</p>
<p>Hallazgos analíticos: Valores registrados en la analítica al ingreso o en los dos días siguientes al ingreso.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sodio - GOT - GGT - Fosfatasa alcalina - Urea - Creatinina (al ingreso y previa) - Leucocitosis - Aclaramiento de creatinina (MDRD) - Lactato deshidrogenasa (LDH) - Creatinfosfoquinasa (CPK) - PiO₂ (al ingreso) - Proteína C Reativa
<p>Posibles fuentes de contagio: Recogidos en la entrevista epidemiológica en papel, de la que se obtendrán la mayoría de los datos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gimnasio - Jacuzzi o hidromasaje - Balneario - Piscina climatizada - Centro comercial - Fuente decorativa - Reunión en edificio público - Visita al dentista - Aerosoles en ámbito laboral - Nebulizadores - Viaje reciente - Hospitalización o visita al hospital recientes
<p>Tratamiento antibiótico: pautado al ingreso, una vez confirmado el diagnóstico</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Betalactámicos - Quinolonas - Macrólidos - Carbapenémicos - Otros

Para el estudio de la comorbilidad se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson que contiene 19 categorías de comorbilidad (91), estudiándose además el consumo excesivo de alcohol, consumo de tabaco actual, uso de corticoides sistémicos y antibióticos previos al diagnóstico. Se estimó además el filtrado glomerular (eGFR) calculado a través de la creatinina sérica utilizando la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), según la fórmula $eGFR \text{ estimado} = 175 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})$ (92).

4.8 Justificación del tamaño muestral

Se estudiaron n=240 pacientes diagnosticados de Legionelosis que permiten determinar sus características clínicas y terapéuticas con una precisión de $\pm 6\%$ y una seguridad del 95%.

En cuanto al estudio pronóstico, este tamaño muestral permite identificar factores asociados a los eventos de interés con un riesgo relativo (RR) $\geq 1,36$, asumiendo un 60% de exposición, con un 80% de poder estadístico y un 95% de seguridad.

4.9 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio, expresando las variables cuantitativas como media \pm desviación típica y las variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje, junto a su intervalo de confianza al 95%.

Se estudió la asociación entre variables cualitativas con el test chi-cuadrado.

Se realizó la comparación de medias, tras la comprobación de la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, con el test T de Student o U de Mann-Whitney, según procediera.

Se realizó una regresión logística para determinar qué variables se asocian con la evolución del paciente (exitus intrahospitalario) y con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Se usó el índice de Youden como medida conjunta de eficiencia diagnóstica de las variables que en el análisis resulten relacionadas con la mortalidad o el ingreso en UCI.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Los datos de cada paciente se registraron informáticamente y el análisis estadístico se realizó con los programas SPSS v19.0 y Epidat 3.1

Se calculó la regresión de Joinpoint según el año y el mes de aislamiento, para la estimación del porcentaje de cambio anual y mensual de la incidencia de casos de legionelosis diagnosticados en el CHUAC.

4.10. Aspectos éticos-legales

- El estudio se realizó siguiendo las normas de buena práctica clínica de la declaración de Helsinki.
- Se obtuvo permiso al Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia, CEIC de Galicia para la realización del proyecto (CEIC Galicia 2014/197)

Dado que es un estudio retrospectivo de casos ingresados desde el año 2000, en el cual algunos pacientes ya han fallecido, resultó muy difícil o imposible poder contactar con estos pacientes. Es por ello que, tras un proceso previo de codificación, solicitamos tener el acceso a la historia clínica, de acuerdo con la legislación vigente y en concreto:

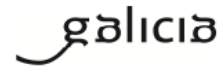
- La Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- La Ley 3/2005, de modificación de la Ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes
- Se garantizó el cumplimiento del Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica
- Se garantizó la confidencialidad de la información recogida según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Consideramos que es inviable contactar con los pacientes para la solicitud del consentimiento informado, dado que un número importante de ellos ha fallecido con el paso del tiempo, o por la patología de base y su comorbilidad.

Además no realizamos ningún tipo de intervención, sino solamente revisión de las Historias Clínicas y garantizamos la confidencialidad de la información, al igual que la ley de protección de datos tras la realización de un proceso de codificación en la recogida de los mismos, así como la completa anonimización de los pacientes.



Secretaría Técnica CAEI Galicia
Secretaría Xeral
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA-FERROL

Carlos Rodríguez Moreno, Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21/05/2014 el estudio:

Título: Estudio de los casos de Neumonía por Legionella pneumophila en pacientes ingresados en el CHUAC del año 2000 al 2013
Promotor: María Virtudes Regueiro Miranda
Tipo de estudio: Outros
Version:
Código del Promotor:
Código de Registro: 2014/197

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de A Coruña	María Virtudes Regueiro Miranda

En Santiago de Compostela, a
El/La Secretario/a

**NOMBRE RODRIGUEZ
MORENO CARLOS - NIF
05614327G**

Firmado digitalmente por NOMBRE RODRIGUEZ
MORENO CARLOS - NIF 05614327G
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, o=FNMT,
ou=FNMT Clase 2 CA, ou=501090161, cn=NOMBRE
RODRIGUEZ MORENO CARLOS - NIF 05614327G
Fecha: 2014.05.23 13:46:07 +02'00'

5. Resultados

5.1. Características generales de la muestra estudiada

Durante el periodo de estudio se identificaron 240 casos con diagnóstico de neumonía por *Legionella pneumophila*, atendidos en el CHUAC desde enero de 2000 a diciembre de 2013. En todos los casos analizados, la *Legionella pneumophila* ha sido identificada como causante de la neumonía.

Las características de la cohorte estudiada se describen en las Tablas 4 a 8.

Hay un predominio del sexo masculino (88,3%) (Figura 8) con una media de edad de $57,2 \pm 15,4$ años (Figura 9). Los pacientes diagnosticados fundamentalmente son de la ciudad de La Coruña (87,9%), siendo el resto de fuera de la provincia. La comorbilidad y los factores de riesgos muestran que el score de Charlson ajustado por edad tiene una mediana de 2,0 y una media de 2,9 (Figura 3) y los factores de riesgo más frecuentes son el tabaquismo (65,2%), la cardiopatía (15,4%) y el alcoholismo crónico (12,9%) (Tabla 4). Las patologías más frecuentes del score de Charlson son la EPOC (10,8%) y la diabetes mellitus (8,8%) (Tabla 5)

Tabla 4: Características de los pacientes y comorbilidad

	n	%	Media±DT	IC 95%	Mediana
Edad	240		57,2±15,4	55-59	54,5
Sexo					
Hombre	212	88,3		84,0-92,6	
Mujer	28	11,7		7,3-15,9	
Residencia					
Coruña y área metropolitana	211	87,9		83,5-92,2	
Resto de provincia	24	10,0		5,9-14,0	
Fuera de la provincia	5	2,1		0,6-4,7	
Score Charlson ajustado por edad	240		2,3±2,3	2,0-2,6	2,0
Comorbilidad/Factor riesgo					
Tabaquismo activo	144	65,2		58,6-71,6	
Cardiopatía	37	15,4		10,6-20,2	
Alcoholismo crónico	31	12,9		8,5-17,4	
EPOC	25	10,4		6,3-14,5	
Diabetes mellitus	20	8,3		4,6 -12,0	
Neoplasia	20	8,3		4,6-12,0	
Inmunosupresión	16	6,7		3,3-10,0	
Enfermedad renal	10	4,1		1,4-6,9	
Enfermedad hepática	9	3,8		1,1-6,3	
Corticoterapia prolongada	8	3,3		0,8-5,8	
ACVA	5	2,1		0,7-4,8	

DT: desviación estándar. IC: intervalo de confianza. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.

Figura 7: Distribución de los pacientes por sexos.

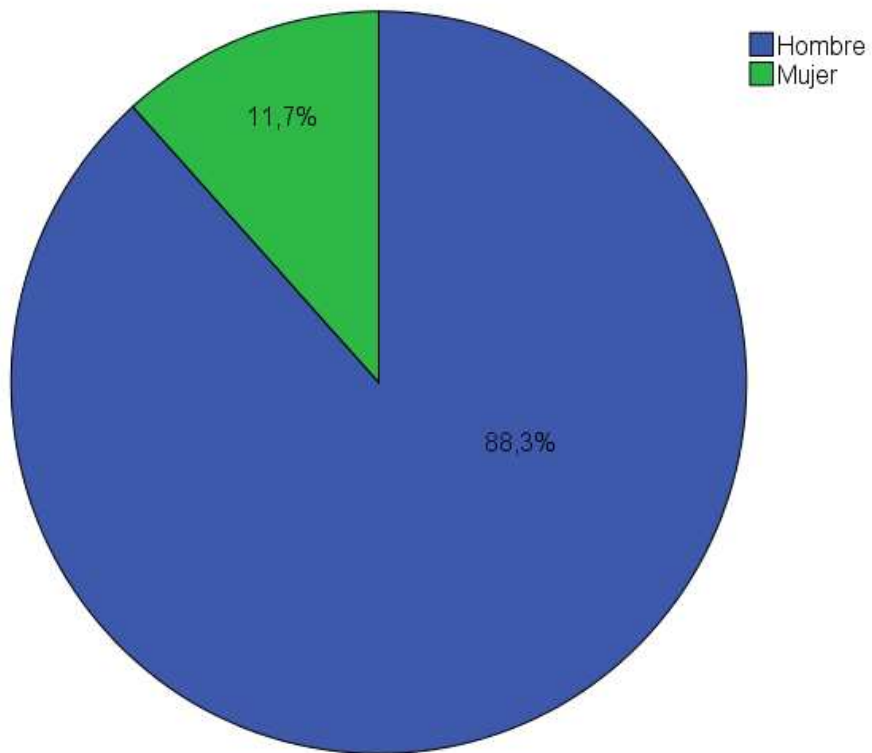


Figura 8: Distribución de pacientes según edad

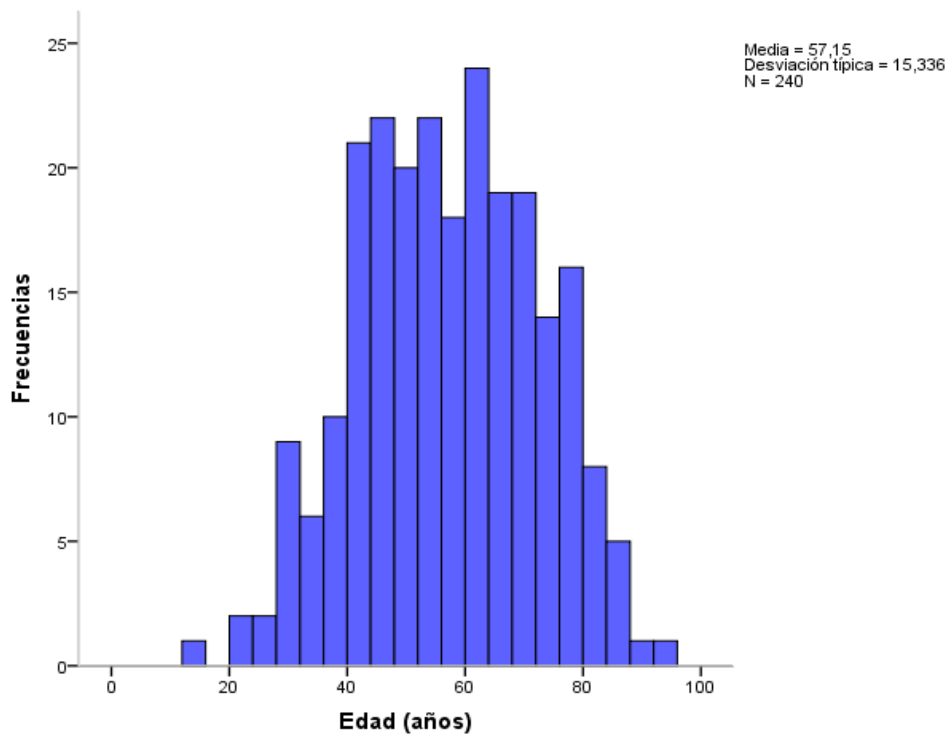


Figura 9: Índice de comorbilidad de Charlson, ajustado por edad

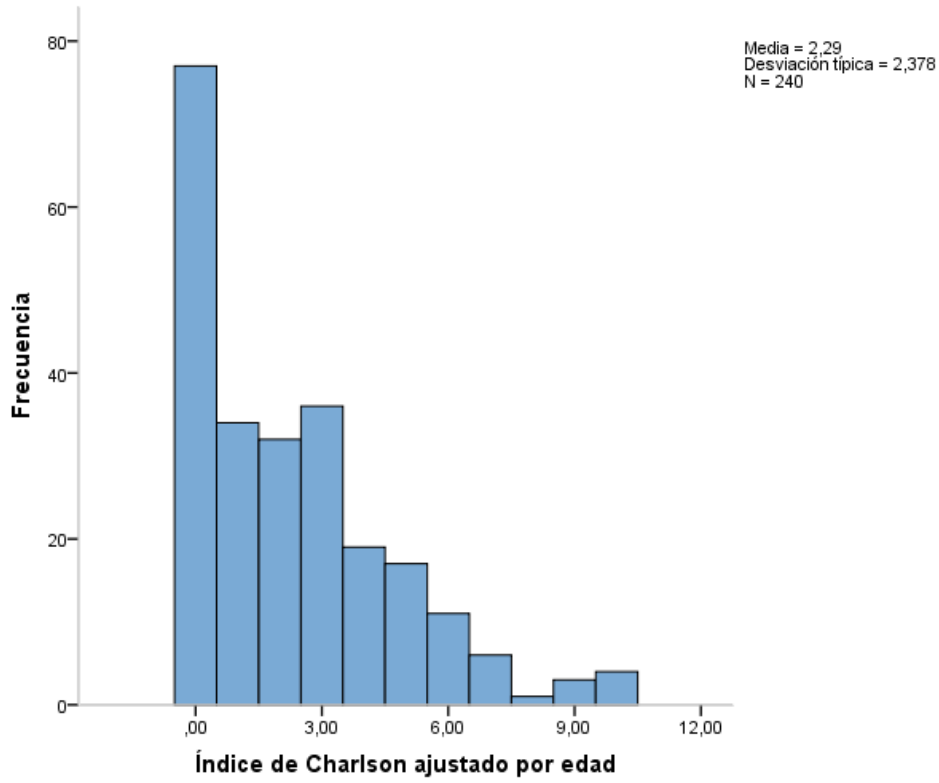


Tabla 5: Comorbilidad (Índice de Charlson)

	n	%	IC 95%
Infarto agudo de miocardio	11	4,6	1,7-7,4
Insuficiencia cardíaca congestiva	9	3,8	1,1-6,3
Enfermedad vascular periférica	10	4,2	1,4-6,9
Enfermedad cerebrovascular	9	3,8	1,1-6,3
Demencia	2	0,8	0,1-2,9
EPOC	26	10,8	6,7-14,9
Enfermedad del tejido conectivo	1	0,4	0,01-2,3
Úlcus péptico	12	5,0	2,0-7,9
Hepatopatía leve/crónica (sin HTP)	11	4,6	1,7-7,4
Diabetes Mellitus sin afectación de órganos diana	21	8,8	4,9-12,5
Hemiplejía	1	0,4	0,01-2,3
Enfermedad renal moderada/severa	10	4,2	1,4-6,9
Diabetes Mellitus con afectación de órganos diana	6	2,5	0,3-4,6
Tumor sin metástasis	14	5,8	2,6-9,0
Leucemia aguda o crónica	3	1,3	0,2-3,6
Linfoma	3	1,3	0,2-3,6
Hepatopatía moderada/severa	3	1,3	0,2-3,6
Tumor sólido con metástasis	3	1,3	0,2-3,6
SIDA (desarrollo de enfermedad, no sólo infección por VIH)	1	0,4	0,01-2,3

IC: intervalo de confianza. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTP: hipertensión portal. SIDA: síndrome inmunodeficiencia adquirida. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

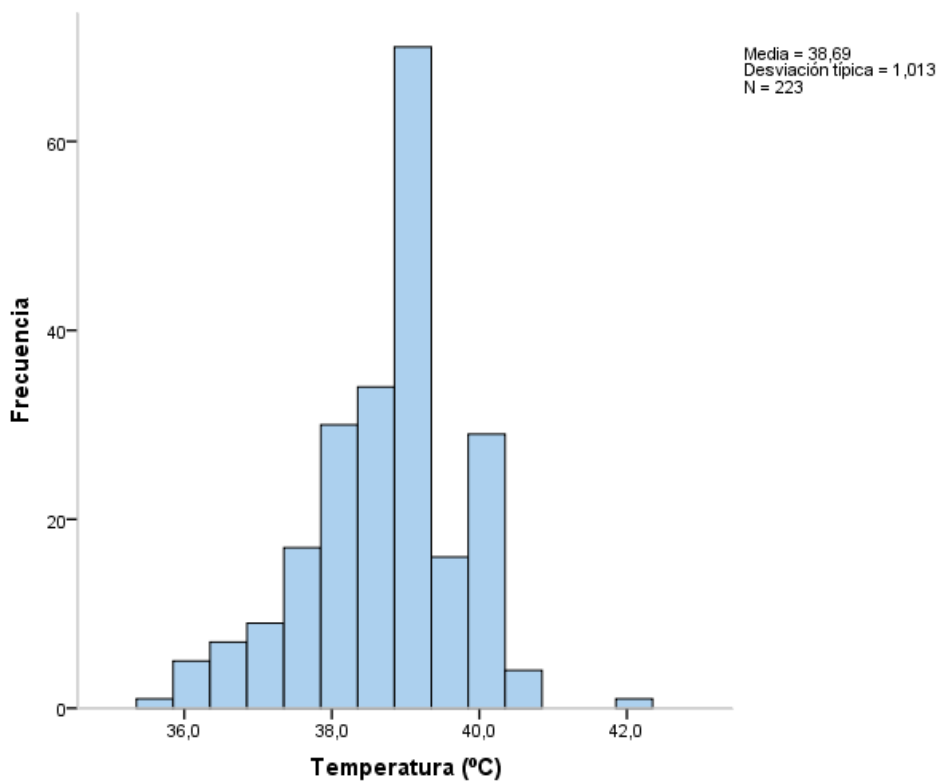
Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre (92,5%), seguida de tos (38,1%), disnea (33,9%) y malestar general (30,1%). La mediana de la temperatura al ingreso es de 39°C (Tabla 6 y Figura 10)

Tabla 6: Manifestaciones clínicas al diagnóstico de la cohorte de pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila*

Variables	n (%)	Media±DT (mediana)	IC 95%
Manifestaciones clínicas	(n:239)		
Temperatura (°C)		38,7±1,0 (39)	38,5-38,8
	n (%)		
Fiebre	221 (92,5%)		88,9-96,0
Tos	91 (38,1%)		31,7-44,4
Disnea	81 (33,9%)		27,6-40,1
Malestar general	72 (30,1%)		24,1-36,1
Expectoración	44 (18,4%)		13,2-23,5
Cefalea	31 (13,0%)		8,5-17,4
Pleurodinia	27 (11,3%)		7,0-15,5
Diarrea	25 (10,5%)		6,3-14,5
Síndrome confusional	17 (7,1%)		3,6-10,5
Vómitos	14 (5,9%)		2,6-9,0
Dolor abdominal	7 (2,9%)		0,5-5,2

DT: desviación estándar. IC: intervalo de confianza.

Figura 10: Distribución de pacientes según la temperatura a la llegada al hospital



Tras el diagnóstico en el servicio de Urgencias, se fueron de alta el 2,5%, quedando ingresados el resto de los pacientes (87,5%)

El servicio de ingreso tras el diagnóstico, la necesidad de ingreso en UCI y el origen de la neumonía se muestran en la Tabla 7. La mayoría de los pacientes han ingresado en los servicios de Medicina Interna (30,8%), Neumología (23,3%) y Enfermedades Infecciosas (13,8%). Han requerido ingreso en la UCI durante la estancia hospitalaria el 16,3% y el 10,8% de los pacientes necesitó ventilación mecánica durante algún momento del ingreso. La infección ha sido de origen comunitario en el 98,3% de los casos. Sólo en 4 casos se identificó un origen nosocomial.

Tabla 7: Distribución de pacientes según servicio de ingreso y el origen de la infección

	n	%	IC 95%
Servicio de ingreso			
Medicina Interna	74	30,8	24,7-36,8
Neumología	56	23,3	17,7-28,8
Enfermedades Infecciosas	33	13,8	9,2-18,3
UCI	23	9,6	5,6-13,5
UPI	15	6,3	2,9-9,5
UCEM	14	5,9	2,6-9,0
Urgencias	9	3,8	1,1-6,3
No ingreso	6	2,5	0,3-4,7
Nefrología	5	2,1	0,6-4,8
Hematología	3	1,3	0,2-3,6
Cirugía General	1	0,4	0,01-2,3
UCC/UCP	1	0,4	0,01-2,3
Ingreso en UCI durante la estancia hospitalaria	39	16,3	11,3-21,1
Requiere IOT	26	10,8	6,7-14,9
Origen			
Comunitario	236	98,3	95,8-99,5
Nosocomial	4	1,6	0,4-4,2

IC: intervalo de confianza. UCI: unidad de cuidados intensivo. UPI: unidad de preingreso. UCEM: unidad de corta estancia médico. UCC/UCP: unidad de cuidados continuos/unidad de cuidados paliativos. IOT: intubación orotraqueal.

Los hallazgos analíticos y radiológicos se describen en la Tabla 8 y las Figuras 11 a 14. La mayoría presenta una afectación unilobular en la radiografía (82,5%). La media de sodio sérico es de $133,6 \pm 4,8$ mEq/L, con una mediana de 134 mEq/L. La media de la LDH sérica es de $698,8 \text{ U/L} \pm 10,8 \text{ U/L}$, con una mediana de 524 U/L. Un 58,3% presenta valores de sodio sérico menores de 135 mEq/L y el 29,7% un aclaramiento de creatinina menor de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Un 50,3% presenta valores de PaO₂ menores de 60 mmHg respirando aire ambiente, siendo la media de $59,7 \pm 10,8$ mmHg, con una mediana de 59,8 mmHg.

Tabla 8: Hallazgos radiológicos y analíticos

	n (%)	Media±DT	IC 95%	Mediana
Hallazgos radiológicos	(n:229)			
Unilobular	189 (82,5%)		77,3-87,6	
Multilobular	40 (17,5%)		12,3-22,6	
Hallazgos analíticos	n			
Sodio (mEq/L)	240	133,6±4,8	132,9-134,2	134
GOT (U/L)	201	118±381,3	64,9-171	56
GGT (U/L)	191	94±118,8	77,0-111	52
Fosfatasa alcalina (U/L)	191	216±162,4	193-239	167
Urea (mg/dL)	239	57±37,0	52-62	45
Creatinina previa al ingreso (mg/dL)	185	1,03±0,3	1,0-1,07	0,99
Creatinina al ingreso (mg/dL)	239	1,3±0,9	1,2-1,4	1,06
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	240	11475±4567	10894-12056	10735
LDH (U/L)	199	699±947	566-831	524
CPK (U/L)	71	892±3301	110-1673	163
PCR (mg/L)	49	25±43	12,6-37,3	15,4
Aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	239	1,3±0,9	1,2-1,4	73,48
Aclaramiento <60 (mL/min/1,73 m ²)	71 (29,7%)		23,7-35,7	
Sodio<135 mEq/L	140 (58,3%)		51,8-64,7	
Gasometría	(n:175)			
PaO ₂ (mmHg)		59,7±10,8	58,1-61,3	59,8
PaO ₂ <60 mmHg	88 (50,3%)		42,5-57,9	

DT: desviación estándar. IC: intervalo de confianza. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial. LDH: lactato dehidrogenasa sérica. CPK: Creatininfosfoquinasa. PCR: proteína C reactiva.

Figura 11: Distribución de pacientes según valores de sodio

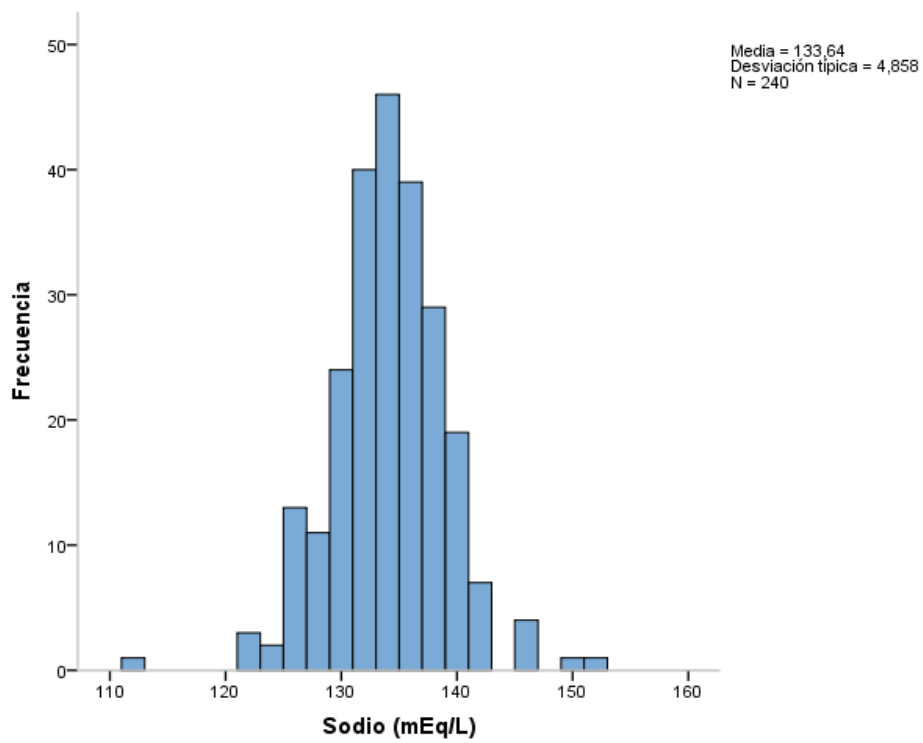


Figura 12: Distribución de pacientes según aclaramiento de creatinina

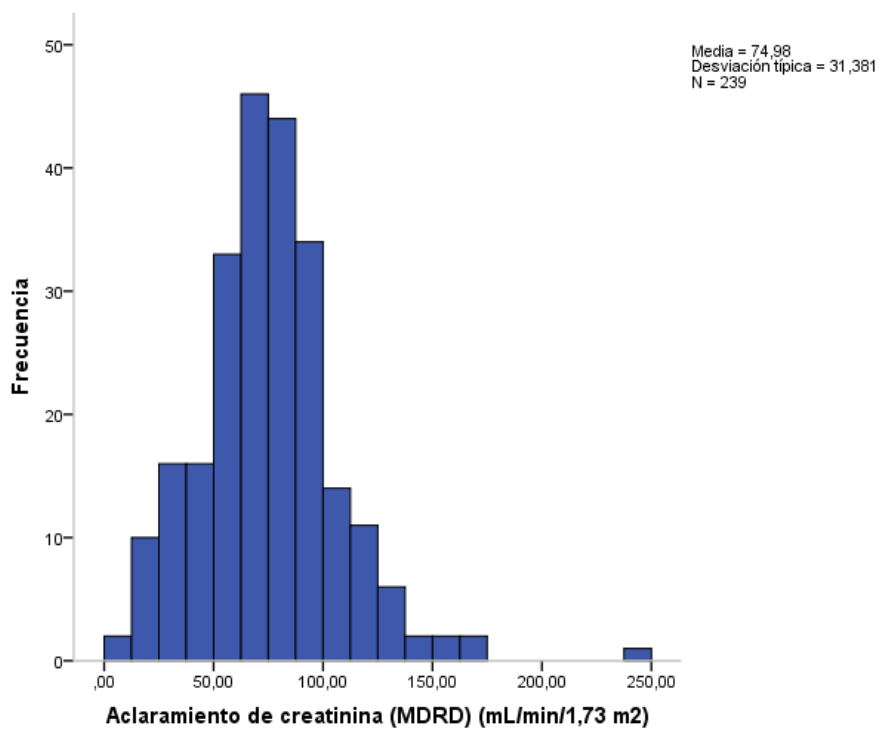


Figura 13: Distribución de pacientes según valores de LDH

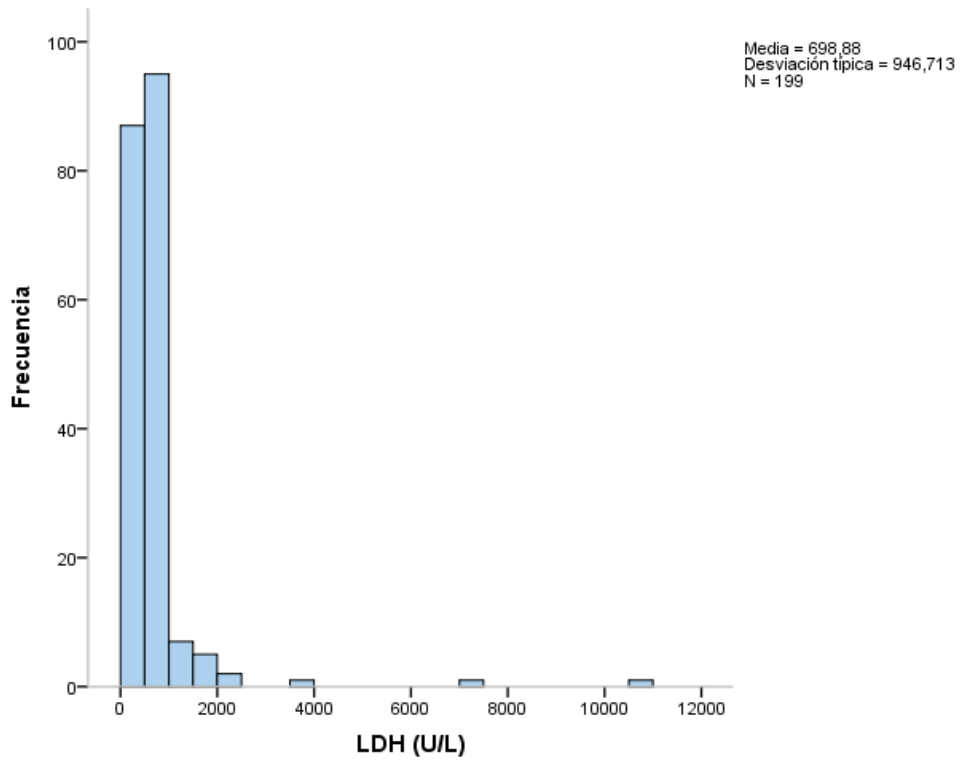
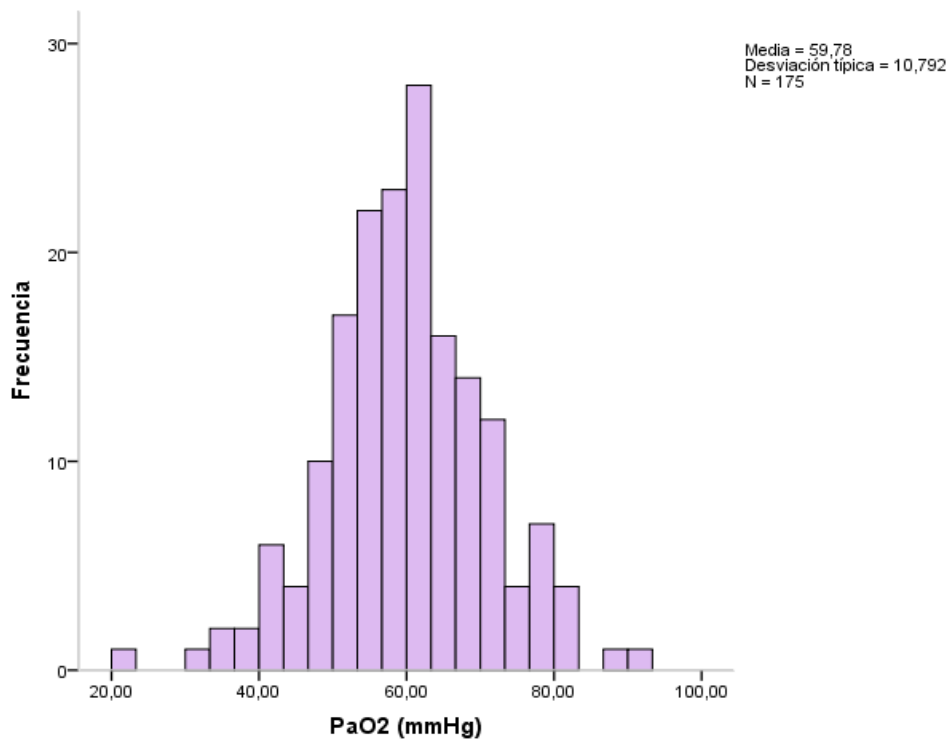


Figura 14: Distribución de pacientes según presión parcial de oxígeno (PaO2)



Las posibles fuentes de contagio desde las que podrían haberse transmitido la *Legionella* a los pacientes se recogen en la Tabla 9. Destacan el viaje reciente (11,2%), la visita reciente a un centro comercial (11,2%) y la presencia de fuentes decorativas cerca de la residencia del paciente (2,5%).

Tabla 9: Posibles fuentes de contagio

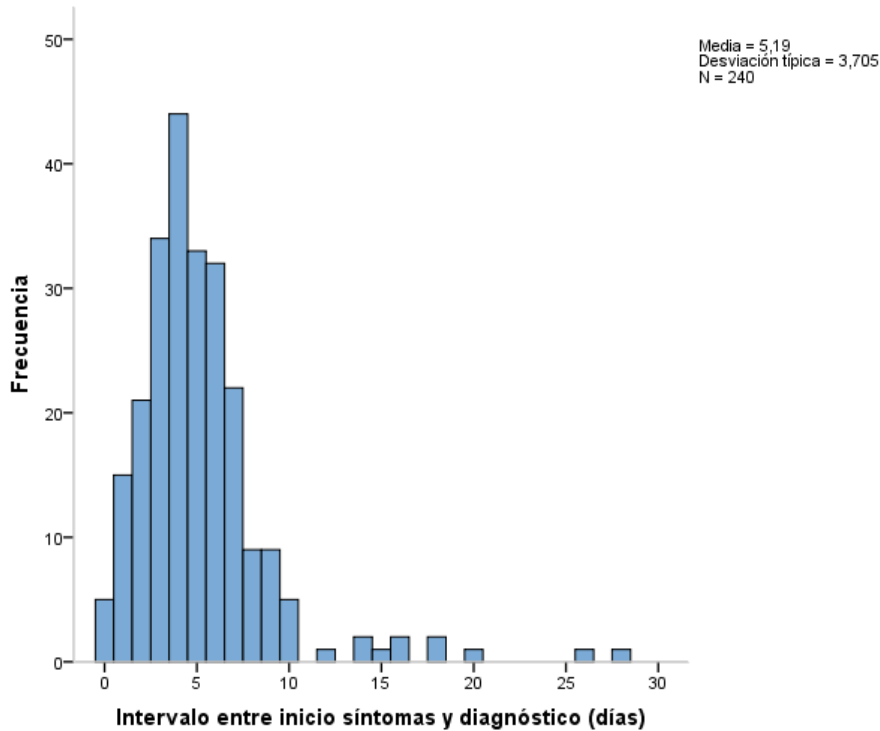
	n	%	IC 95%
Viaje reciente	27	11,2	7,0-15,4
Centro comercial	27	11,2	7,0-15,4
Fuente decorativa	6	2,5	0,3-4,7
Piscina climatizada	4	1,7	0,4-4,2
Aerosoles en ámbito laboral	4	1,7	0,4-4,2
Gimnasio	4	1,6	0,4-4,2
Visita al dentista	2	0,8	0,1-2,9
Uso nebulizadores	2	0,8	0,1-2,9
Hospitalización o visita al hospital reciente	2	0,8	0,1-2,9
Jacuzzi/hidromasaje	1	0,4	0,01-2,3
Balneario	1	0,4	0,01-2,3

Los intervalos entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, la estancia hospitalaria, el tratamiento administrado y la evolución se reflejan en la Tabla 10. El intervalo de tiempo desde que se iniciaron los primeros síntomas de la infección y la confirmación diagnóstica de neumonía por *Legionella pneumophila* es de $5,2\pm 3,7$ días de media, con una mediana de 5 días (Figura 15). La estancia media es de $10,5\pm 10,7$ días, con una mediana de 7,5 días.

Tabla 10: Intervalos de demora, estancia hospitalaria, tratamiento suministrado y evolución

	n	%	Media \pm DT (mediana)	IC 95%
Intervalo inicio síntomas y diagnóstico (días)	240		5,2 \pm 3,7 (5)	4,6-5,6
Estancia hospitalaria (días)	240		10,5 \pm 10,6 (7,5)	9,2-11,8
Tratamiento antibiótico pautado en ingreso				
Betalactámicos	70	29,2		23,2-35,1
Quinolonas	162	67,5		61,3-73,6
Macrólidos	74	30,8		24,7-36,8
Carbapenémicos	3	1,3		0,2-3,6
Otros	7	2,9		0,5-5,2
Tratamiento previo al ingreso	45	21,4		15,6-27,2
Evolución				
Exitus intrahospitalario	11	4,6		1,7-7,4
Alta por curación	229	95,4		92,5-98,2

Figura 15: Distribución de pacientes según el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico



Los antibióticos usados en la mayoría de los pacientes, una vez confirmado el diagnóstico de neumonía por *Legionella pneumophila*, fueron quinolonas (67,5%), seguido de macrólidos (30,8%) y betalactámicos (29,2%). El 21,4% había recibido tratamiento antibiótico empírico, previo a acudir a urgencias y a la confirmación diagnóstica.

En cuanto a la evolución, se registraron 11 fallecimientos durante el ingreso, lo que supone una mortalidad del 4,6%

5.2. Variables asociadas a ingreso en UCI

Como previamente hemos indicado, han requerido ingreso en UCI el 16,3 % (95%IC 11,3-21,1) de los pacientes diagnosticados durante el periodo estudiado. En el análisis bivariado las variables que se asocian significativamente con el ingreso a UCI (Tablas 11 a 14) fueron la presencia de disnea, la confusión mental, la afectación radiológica multilobular, el menor aclaramiento de creatinina y los valores de LDH sérica elevados.

Los pacientes ingresados en UCI son algo más jóvenes, que los que no ingresan ($54,7 \pm 14,4$ años vs $57,6 \pm 15,5$ años), siendo el porcentaje de ingreso similar según sexo. El intervalo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo es ligeramente mayor en los pacientes que precisaron ingreso en UCI, comparado con los que no lo hicieron, sin llegar a detectarse diferencias estadísticamente significativas ($5,31 \pm 4,5$ días vs $5,17 \pm 3,5$ días)

Los pacientes que ingresan en UCI presentaron disnea en el 64,1%, en comparación con el 28,4% de los que no ingresaron.

A su vez el síndrome confusional agudo fue más frecuente entre los que ingresaron en UCI que los que no lo hicieron (15,4% vs. 5,5%), así como la afectación radiológica multilobular (33,3% vs. 14,2%).

El aclaramiento de creatinina fue significativamente menor en los pacientes que ingresaron, en comparación con los que no lo hicieron ($36,7 \pm 17,7$ (mL/min/1,73 m²) vs. $77,0 \pm 30,6$ (mL/min/1,73 m²)). El 59,0% de los que ingresaron a UCI tenían insuficiencia renal (GFR menor de 60 mL/min/1,73 m²) en comparación con el 24,0 % de los que no lo hicieron. A su vez los pacientes

que ingresaron a UCI tuvieron valores de LDH sérica significativamente más elevados que los que no lo requirieron (1304,8±1996,9 U/L vs. 555,8±281,2 U/L).

La utilización de antibiótico previo incrementó el riesgo de ingreso a UCI, como se puede objetivar por los OR calculados, aunque sin alcanzar diferencias significativas. Tras el diagnóstico, el 67,8% de los pacientes fue tratado con Quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino)

A pesar que el índice de Charlson en su conjunto no fue significativamente diferente entre los que ingresaron o no a la UCI, dentro de las enfermedades que tiene en consideración dicho score, la presencia de hepatopatía crónica fue más prevalente en los pacientes que ingresaron a UCI, en comparación con los que no lo requirieron (10,3% vs. 2,5%). La hipoxemia también fue más prevalente en los pacientes que ingresaron a UCI, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa (56,3% vs. 49,0%).

Tabla 11: Características generales de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila*, según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento

Variables	Ingreso UCI	Ingreso UCI	OR	IC 95%	OR	IC 95%
	No (n=201)	Sí (n=39)	crudo	OR crudo	ajustado	OR ajustado
	n (%)	n (%)				
Sexo						
Hombre	178 (88,6%)	34 (87,2%)	1	-	-	-
Mujer	23 (11,4%)	5 (12,8%)	1,13	0,40; 3,20	-	-
	Media±DT	Media±DT			-	-
Edad (años)	57,6±15,5	54,7±14,4	0,98	0,96; 1,01	0,96	0,93;0,99
Score de Charlson	2,2±2,3	2,3±2,4	0,98	0,88; 1,34	-	-
Temperatura (°C)	38,71±0,94	38,57±1,30	0,87	0,62; 1,22	-	-
Intervalo inicio síntomas y diagnóstico (días)	5,17±3,5	5,31±4,5	1,01	0,92; 1,10	-	-
Estancia en hospital (días)	8,35±6,8	22,3±17,5	1,11	1,07; 1,16	-	-
Antibiótico previo	36/172 (20,9%)	9/38 (23,7%)	1,17	0,51; 2,69	-	-

UCI: unidad de cuidados intensivos. DT: desviación estándar. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio

Tabla 12: Comorbilidad de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila*, según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento

Variables	Ingreso UCI	Ingreso UCI	OR crudo	IC 95%	OR	IC 95%
	No (n=201)	Sí (n=39)		OR crudo	ajustado	OR ajustado
	n (%)	n (%)				
Hepatopatía crónica	5 (2,5)	4 (10,3)	4,480	(1,146;17,509)	7,13	1,47; 34,61
EPOC	23 (11,4)	2 (5,1)	0,418	(0,095;1,852)	-	-
Diabetes mellitus	16 (8,0)	4 (10,3)	1,321	(0,417;4,189)	-	-
Cardiopatía	30 (14,9)	7(17,9)	1,247	(0,504;3,083)	-	-
ACVA	4 (2,0)	1(2,8)	1,296	(0,141;11,917)	-	-
Neoplasia	16 (8,0)	4 (10,3)	1,321	(0,417;4,189)	-	-
Enfermedad renal	8 (4,0)	2 (5,1)	1,304	(0,266;6,388)	-	-
Inmunosupresión	14 (7,0)	2 (5,1)	0,722	(0,157;3,311)	-	-
Consumo excesivo alcohol	22 (10,9)	9 (23,1)	2,441	(1,026;5,806)	-	-
Corticoterapia	8 (4,0)	0 (0,0)	0	-	-	-
Intubación orotraqueal	0 (0,0)	26 (66,7)	0	-	-	-
Tabaquismo activo	115 (62,8)	29 (76,3)	0,918	(0,670;1,433)	-	-

UCI: unidad de cuidados intensivos. DT: desviación estándar. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACVA: accidente cerebrovascular agudo

Resultados

Tabla 13: Manifestaciones clínicas de pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento

Variables	Ingreso UCI	Ingreso UCI	OR	IC 95%	OR	IC 95%
	No (n=201)	Sí (n=39)	crudo	OR crudo	ajustado	OR ajustado
	n (%)	n (%)				
Fiebre	189 (94,0%)	35 (89,7%)	0,55	0,16; 1,82	-	-
Tos	76 (37,8%)	16 (41,0%)	1,14	0,56; 2,30	-	-
Disnea	57 (28,4%)	25 (64,1%)	4,51	2,19; 9,29	4,33	1,69;11,03
Cefalea	27 (13,4%)	3 (7,7%)	0,53	0,15; 1,86	-	-
Pleurodinia	24 (11,9%)	2 (5,1%)	0,39	0,09; 1,76	-	-
Expectoración	38 (18,9%)	6 (15,4%)	0,78	0,30; 1,99	-	-
Diarrea	21 (10,4%)	6 (15,4%)	1,55	0,58; 4,15	-	-
Confusión mental	11 (5,5%)	6 (15,4%)	3,14	1,08; 9,07	5,86	1,38; 24,74
Malestar general	64 (31,8%)	10 (25,6%)	0,73	0,33; 1,60	-	-
Dolor abdominal	5 (2,5%)	2 (5,1)	2,12	0,396;11,33)	-	-

UCI: unidad de cuidados intensivos. DT: desviación estándar. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio

Resultados

Tabla 14: Hallazgos radiológicos y analíticos de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila*, según la necesidad o no de ingreso en UCI durante el seguimiento

Variables	Ingreso UCI No (n=201)	Ingreso UCI Sí (n=39)	OR crudo	IC 95% OR crudo	OR ajustado	IC 95% OR ajustado
Hallazgos radiológicos						
Unilobular	163 (85,8%)	26 (66,7%)	1	-	-	-
Multilobular	27 (14,2%)	13 (33,3%)	3,01	1,38; 6,58	2,64	1,03; 6,75
Gasometría						
	Media±DT	Media±DT				
PaO ₂ (mmHg)	60,2±9,6	57,8±14,8	0,97	0,94; 1,01	-	-
	n (%)	n (%)				
PaO ₂ <60 mmHg	70/143 (49,0%)	18/32 (56,3%)	1,34	0,62; 2,90	-	-
Hallazgos analíticos						
	Media±DT	Media±DT				
LDH sérica (U/L)	555,8±281,2	1304,8±1996,9	1,002	1,001; 1,003	1,002	1,001;1,003
Aclaramiento creatinina (mL/min/1,73 m ²)	77,0±30,6	36,7±17,7	0,98	0,97; 0,99	0,98	0,97;1,002
Sodio (mEq/L)	133,5±4,2	134,2±7,1	1,03	0,96; 1,10	-	-
	n(%)	n(%)				
Aclaramiento creatinina <60 (mL/min/1,73 m ²)	48 (24,0%)	23 (59,0%)	4,55	2,2; 9,3	-	-
Sodio <135 mEq/L	121/201 (60,2%)	19 (48,7%)	0,62	0,31; 1,25	-	-

UCI: unidad de cuidados intensivos. DT: desviación estándar. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio.
LDH: lactato deshidrogenasa

Resultados

Tras ajustar diferentes modelos (Tabla 15), según las variables incluidas, objetivamos diferentes hallazgos, considerándose el último modelo como el definitivo (Tabla 16)

Tabla 15: Modelos de regresión para predecir ingreso en UCI, ajustando por diferentes covariables

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Edad	-0,015	0,012	0,211	0,985	(0,961; 1,009)
Sexo	0,356	0,565	0,529	1,427	(0,472; 4,317)
Enfermedad Hepática	1,369	0,712	0,054	3,933	(0,975; 15,872)
Consumo excesivo alcohol	0,830	0,458	0,070	2,293	(0,935; 5,624)
Constante	-1,035	0,685	0,131	0,355	

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Edad	-0,027	0,013	0,040	0,973	(0,948; 0,999)
Sexo	0,253	0,617	0,681	1,288	(0,385; 4,314)
Enfermedad hepática	1,681	0,801	0,036	5,373	(1,118; 25,819)
Consumo excesivo alcohol	0,810	0,516	0,116	2,249	(0,818; 6,178)
Disnea	2,077	0,443	0,000	7,981	(3,348; 19,022)
Confusión mental	2,154	0,655	0,001	8,621	(2,388; 31,120)
Constante	-1,570	0,746	0,035	0,208	

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Edad	-0,029	0,013	0,025	0,972	(0,948; 0,996)
Enfermedad hepática	1,813	0,780	0,020	6,127	(1,329; 28,237)
Disnea	1,924	0,452	0,000	6,845	(2,821; 16,610)
Confusión mental	2,122	0,645	0,001	8,345	(2,355; 29,565)
Hallazgos radiográficos	0,737	0,442	0,096	2,090	(0,878; 4,973)
Constante	-1,379	0,732	0,060	0,252	

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
PCR	0,027	0,028	0,335	1,027	(0,973; 1,084)
LDH	0,004	0,002	0,042	1,004	(1,000; 1,007)
Aclaramiento creatinina - MDRD	0,005	0,020	0,798	1,005	(0,966; 1,046)
Constante	-14,131	5,129	0,006	0,000	

Tras ajustar un modelo multivariado de regresión logística, para predecir las variables asociadas al ingreso a UCI, las variables que tuvieron un efecto independiente para predecir el ingreso en UCI fueron la menor edad (OR=0,96), la hepatopatía crónica (OR=7,13), la presencia de disnea (OR=4,33), el síndrome confusional agudo (OR=5,86), la afectación radiológica multilobular (OR=2,64) y los valores de LDH sérica elevados (OR=1,002) (Tabla 13)

Tabla 16: Modelo de regresión logística para el ingreso en UCI

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Edad	-0,034	0,016	0,039	0,967	(0,937;0,998)
Hepatopatía crónica	1,954	0,804	0,015	7,059	(1,460; 34,144)
Disnea	1,466	0,477	0,002	4,331	(1,699; 11,039)
Confusión mental	1,765	0,734	0,016	5,841	(1,386; 24,607)
Hallazgos radiográficos	0,940	0,487	0,054	2,560	(0,985; 6,653)
LDH	0,002	0,001	0,003	1,002	(1,001; 1,003)
Aclaramiento creatinina - MDRD	-0,013	0,008	0,088	0,987	(0,972; 1,002)
Constante	-2,077	1,396	0,137	0,125	

5.3. Variables asociadas a la mortalidad

En la muestra analizada, la letalidad durante el ingreso en el hospital resultó ser del 4,6% (95%IC 1,7–7,4). Las variables de ingreso significativamente asociadas a mortalidad en el análisis bivariado (Tabla 17 a 19) fueron la comorbilidad de Charlson, la presencia de fiebre y disnea, el aclaramiento de creatinina bajo, las cifras de LDH sérica elevadas, el ingreso en UCI y la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

Los pacientes que fallecieron eran mayores ($64,55 \pm 15,0$ años vs $56,79 \pm 15,3$ años) y presentaban un score de Charlson más elevado que los que no lo hicieron (3,7 vs. 2,2)

Aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa en la temperatura al ingreso, la presencia autodeclarada de fiebre fue menos frecuente en los pacientes fallecidos (72,7% vs. 94,3%). Por otra parte la presencia de disnea fue claramente mayor en los que fallecieron que en los que no lo hicieron (90,9 % vs. 31,0%).

A su vez el aclaramiento de creatinina fue menor en los que fallecieron que en los que no ($36,7 \pm 17,7$ mL/min/1,73 m² vs. $77,0 \pm 30,6$ mL/min/1,73 m²). Las cifras de LDH sérica fueron más elevadas en los fallecidos.

De los pacientes fallecidos, el 81,8% había ingresado en UCI, en comparación con los no fallecidos, de los que sólo ingresaron el 13,1%. La misma tendencia se objetiva con la ventilación mecánica invasiva. A pesar de no existir diferencias significativas, los pacientes fallecidos eran mayores ($64,5 \pm 15,0$ años vs. $56,7 \pm 15,3$ años)

Tabla 17: Características generales de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* según la presencia o no de muerte durante el seguimiento

Variables	Vivos	Fallecidos	OR	IC 95%	OR	IC 95%
	(n=229)	(n=11)	crudo	OR crudo	ajustado	OR ajustado
Sexo	n (%)	n (%)				
Hombre	202 (88,2%)	10 (90,9%)	1	-	-	-
Mujer	27 (11,8%)	1 (9,1%)	0,7	0,09;6,0	-	-
	Media±DT	Media±DT				
Edad (años)	56,79±15,3	64,55±15,0	1,03	0,9;1,08	-	-
Índice de Charlson	2,2±2,3	3,7±2,3	1,28	0,96;1,71	1,70	1,13;2,55
Temperatura (°C)	38,7±1,0	38,6±1,2	0,92	0,49;1,70	-	-
Intervalo inicio síntomas y diagnóstico (días)	5,12±3,3	6,6±8,0	1,08	0,96;1,21	-	-
Antibiótico previo	44/200 (22,0%)	1/10 (10,0%)	0,39	0,049;3,19	-	-
Ingreso a la UCI	30 (13,1%)	9 (81,8%)	29,85	6,15;144,85	-	-
Ventilación mecánica invasiva	17 (7,4%)	9 (81,8%)	56,11	11,21;280,70	31,44	3,19;309,61

DT: desviación estándar. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza. PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial. LDH sérica: lactato deshidrogenasa sérica. UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 18: Manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* según la presencia o no de muerte durante el seguimiento

Variables	Vivos (n=229)	Fallecidos (n=11)	OR crudo	IC 95% OR crudo	OR ajustado	IC 95% OR ajustado
Manifestaciones clínicas	n (%)	n (%)				
Fiebre	216 (94,3%)	8 (72,7%)	0,16	0,03;0,67	-	-
Tos	89 (38,9%)	3 (27,3%)	0,59	0,15;2,28	-	-
Disnea	72 (31,4%)	10 (90,9%)	21,80	2,73;173,57	13,36	0,92;192,38
Cefalea	28 (12,2%)	2 (18,2%)	1,59	0,32;7,76	-	-
Expectoración	42 (18,3%)	2 (18,2%)	0,98	0,20;4,74	-	-
Diarrea	24 (10,5%)	3 (27,3%)	3,20	0,79;12,89	-	-
Vómitos	13 (5,7%)	1 (9,1%)	1,66	0,19;13,98	-	-
Confusión mental	16 (7,0%)	1 (9,1%)	1,33	0,16;11,06	-	-
Malestar general	71 (31,0%)	8 (72,7%)	0,83	0,21;3,23	-	-

OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Tabla 19: Hallazgos radiológicos y analíticos de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila*, según la presencia o no de muerte durante el seguimiento

Variables	Vivos (n=229)	Fallecidos (n=11)	OR crudo	IC 95% OR crudo	OR ajustado	IC 95% OR ajustado
Hallazgos radiológicos						
Unilobular	182 (83,5%)	7 (63,6%)	1	-	-	-
Multilobular	36 (16,5%)	4 (36,4%)	2,88	0,80;10,38	-	-
Gasometría arterial						
PaO ₂ < 60 mmHg	84/167 (50,3%)	4/8 (50,0%)	0,98	0,23;4,08	-	-
	Media±DT	Media±DT				
PaO ₂ (mmHg)	59,8±10,5	58,3±15,7	0,98	0,92;1,05	-	-
Hallazgos analíticos						
LDH sérica (U/L)	599,8±370,2	2585,1±3562,6	1,001	1,001;1,002	1,002	1,001;1,003
Aclaramiento creatinina (mL/min/1,73 m ²)	77,0±30,6	36,7±17,7	0,94	0,91;0,97	-	-
Sodio (mEq/L)	133,6±4,5	133,8±9,7	1,008	0,88;1,14	-	-
	n (%)	n (%)				
Aclaramiento creatinina <60 mL/min/1,73 m ²	61/227 (26,9%)	10 (90,9%)	27,37	3,43;218,36	-	-
Sodio < 135 mEq/L	136 (59,4%)	4 (36,4%)	0,39	0,11;1,37	-	-

PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial. LDH sérica: lactato dehidrogenasa sérica DT: desviación estándar. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Tras ajustar diferentes modelos (Tablas 20 y 21), según las variables incluidas, objetivamos diferentes hallazgos, considerándose el último modelo como el definitivo.

Tabla 20: Modelos de regresión para predecir mortalidad, ajustando por distintas covariables

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Fiebre	-1,174	0,770	0,128	0,309	(0,068;1,399)
Disnea	2,926	1,067	0,006	18,646	(2,302;151,044)
Constante	-3,950	1,223	0,001	0,019	

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Consumo excesivo alcohol	0,782	0,886	0,377	2,187	(0,385; 12,408)
Cardiopatía	2,564	0,913	0,005	12,992	(2,171; 77,743)
Intubación orotraqueal	4,207	0,954	<0,001	67,175	(10,354; 435,801)
Constante	-5,758	0,967	<0,001	0,003	-

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Fosfatasa alcalina	-0,014	0,009	0,140	0,986	(0,968;1,005)
Urea	-0,015	0,012	0,204	0,986	(0,964;1,008)
LDH	0,001	0,000	0,172	1,001	(1,000;1,002)
Aclaramiento creatinina - MDRD	-0,089	0,033	0,007	0,915	(0,857;0,976)
Constante	4,511	2,853	0,114	91,021	

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Charlson ajustado por edad	0,108	0,147	0,461	1,114	(0,836;1,485)
Aclaramiento creatinina-MDRD	-0,054	0,017	0,001	0,948	(0,917;0,979)
Fiebre	-1,512	0,890	0,089	0,220	(0,039;1,261)
Disnea	2,808	1,119	0,012	16,570	(1,849;148,453)
Constante	-1,075	1,513	0,477	0,341	

Variables	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Aclaramiento creatinina-MDRD	-0,080	0,034	0,019	0,923	(0,863;0,987)
Disnea	1,967	1,227	0,109	7,147	(0,646;79,109)
Intubación orotraqueal	4,435	1,349	0,001	84,371	(5,992;1188,033)
Cardiopatía	2,909	1,189	0,014	18,338	(1,785;188,400)
Constante	-3,539	1,648	0,032	0,029	

Tabla 21: Modelos de regresión para predecir mortalidad, ajustando por diferentes covariables

Variab les	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Charlson ajustado por edad	0,285	0,204	0,161	1,330	(0,893;1,982)
Disnea	2,271	1,191	0,057	9,687	(0,939;99,941)
Intubación orotraqueal	4,306	1,076	0,000	74,161	(9,005;610,779)
Cardiopatía	1,639	1,096	0,135	5,151	(0,601;44,120)
Constante	-7,689	1,638	0,000	0,000	

Variab les	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Charlson ajustado por edad	0,439	0,177	0,013	1,551	(1,097;2,193)
Disnea	2,316	1,175	0,049	10,139	(1,014;101,368)
Intubación orotraqueal	4,326	1,044	0,000	75,644	(9,783;44,120)
Constante	-7,688	1,624	0,000	0,000	

Tras ajustar un modelo multivariado de regresión logística, las variables que mantuvieron un efecto independiente para predecir la mortalidad fueron el índice de comorbilidad de Charlson (OR=1,70), la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR=31,44) y los valores elevados de LDH sérica (OR=1,002) (Tabla 22)

Tabla 22: Modelo de regresión para mortalidad durante el ingreso

Variab les	B	ET	p	OR	IC 95% (OR)
Charlson ajustado por edad	0,531	0,208	0,011	1,701	(1,132; 2,556)
Intubación orotraqueal	3,448	1,167	0,003	31,440	(3,193;309,619)
LDH	0,002	0,001	0,041	1,002	(1,000;1,003)
Constante	-20,530	11,529	0,075	0,000	

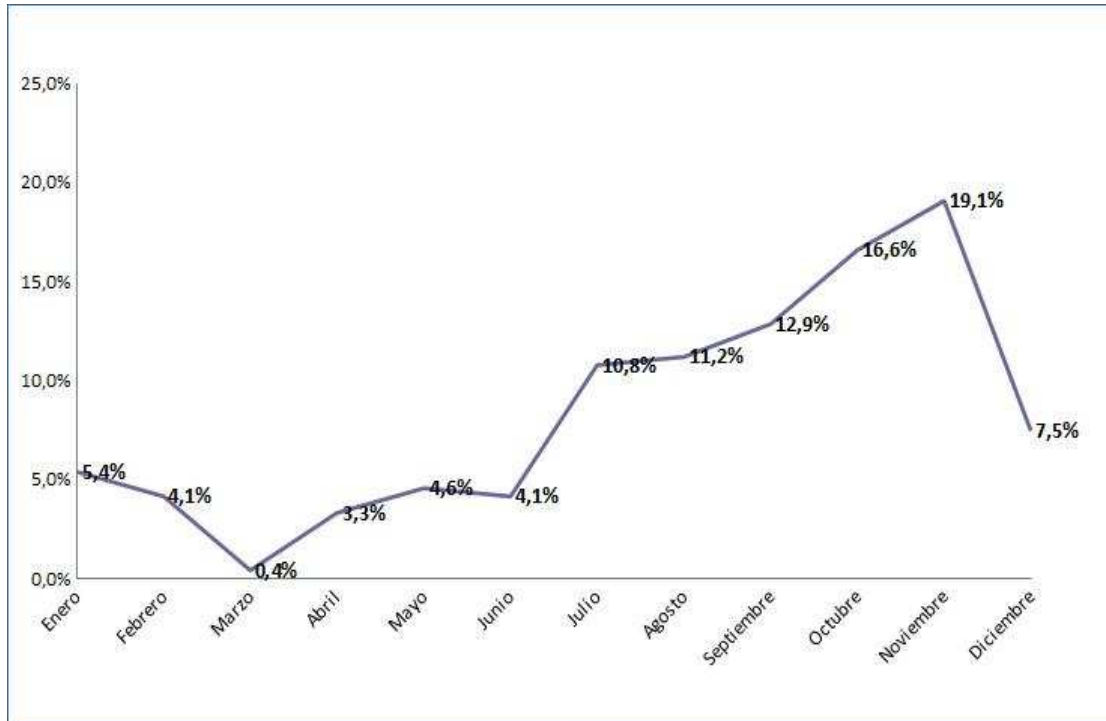
5.4. Estacionalidad

La distribución estacional a lo largo de los años estudiados se muestra en la Tabla 23 y la Figura 16. Se objetiva un predominio de casos entre los meses de julio y noviembre, siendo noviembre el mes con mayor porcentaje de casos diagnosticados (19,2%).

Tabla 23: Distribución estacional de la enfermedad del legionario

	n	%	IC 95%
Enero	13	5,4	2,3-8,5
Febrero	10	4,2	1,4-6,9
Marzo	1	0,4	0,01-2,3
Abril	8	3,3	0,8-5,8
Mayo	11	4,6	1,7-7,4
Junio	10	4,2	1,4-6,9
Julio	26	10,8	6,6-14,9
Agosto	27	11,3	7,0-15,5
Septiembre	31	12,9	8,5-17,4
Octubre	40	16,7	11,7-21,6
Noviembre	46	19,1	13,9-24,3
Diciembre	18	7,5	3,9-11,0

Figura 16: Distribución estacional de los pacientes diagnosticados de neumonía por Legionella desde el año 2000 al 2013



En cuanto a la distribución de los pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* a lo largo de los años incluidos en el estudio, reflejada en la Tabla 24, se detecta una leve tendencia al descenso de casos diagnosticados a lo largo de los años incluidos en el estudio, confirmada con la regresión de Joinpoint recogida en la Tabla 25 y la Figura 17.

Tabla 24: Distribución de pacientes según año de diagnóstico

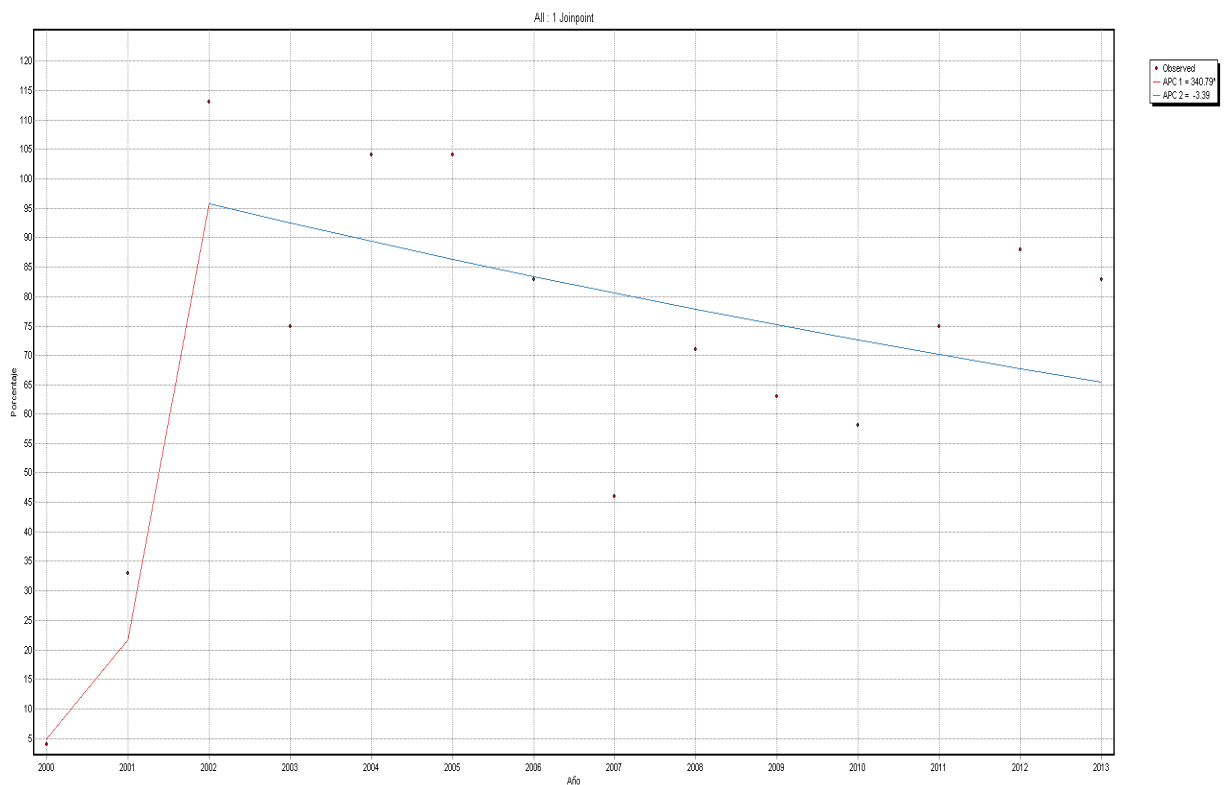
Año aislamiento	n	%	IC 95%
2000	1	0,4	0,01-2,3
2001	8	3,3	0,8-5,8
2002	27	11,3	7,0-15,4
2003	18	7,5	3,9-11,0
2004	25	10,4	6,3-14,5
2005	25	10,4	6,3-14,5
2006	20	8,3	4,6-12,0
2007	11	4,6	1,7-7,4
2008	17	7,1	3,6-10,5
2009	15	6,3	2,9-9,5
2010	14	5,8	2,6-9,0
2011	18	7,5	3,9-11,0
2012	21	8,8	4,9-12,5
2013	20	8,3	4,6-12,0

Tabla 25: Regresión de Joinpoint según el año de aislamiento

Año	Variabes	B	E,T	p
2000-2002	Pendiente 1	1,48	0,38	0,003
	Constante 1	-2965,19	715,99	0,003
2003-2013	Pendiente 2	-0,03	0,02	0,187
	Constante 2	73,55	48,45	0,163

Existe un cambio significativo en el año 2002, aumentando hasta este con un cambio anual de porcentaje (APC=340,79) y disminuyendo a partir de este año con un APC=-3,39

Figura 17: Regresión de Joinpoint según el año de aislamiento



Fallecieron 11 pacientes durante el ingreso en el periodo del estudio, de lo que se infiere una tasa de letalidad hospitalaria de 4,6%, con una distribución por años poco uniforme (Tabla 26).

Tabla 26: Mortalidad según año del diagnóstico

Año	n	%	IC 95%
2000	1	0	-
2001	8	0	-
2002	27	0	-
2003	18	11,11	1,3-34,7
2004	25	4,0	0,1-20,3
2005	25	0	-
2006	20	5,0	0,1-24,8
2007	11	9,1	0,2-41,2
2008	17	0	-
2009	15	13,3	1,6-40,4
2010	14	14,3	1,7-42,8
2011	18	5,6	0,1-27,2
2012	21	4,8	0,1-23,8
2013	20	0	-

6. Discusión

6.1. Incidencia de la neumonía por *Legionella*

En España la vigilancia epidemiológica de la legionelosis se basa en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, además del Sistema de Información Microbiológica, que recoge las notificaciones desde los laboratorios de microbiología, y la información procedente del laboratorio de *Legionella* del Centro Nacional de Microbiología. Desde 1996 está considerada enfermedad de declaración obligatoria (EDO)(93)

En Europa dicha vigilancia la realiza ELSDSNet (European Legionnaires´Disease Surveillance Network), coordinado por ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) desde 2010.

La incidencia de la neumonía por *Legionella pneumophila* en España se mantiene estable en los últimos años, tras un aumento inicial a partir de 1997, el primer año en que se dispone de datos del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Este aumento es atribuible al uso más extendido de la detección en orina de antígeno específico de *Legionella pneumophila* serogrupo 1, que ha favorecido el diagnóstico de las infecciones por esta bacteria (49). En nuestro estudio se observa la misma tendencia. La tasa de incidencia se situaba en 2009 en 2,89 casos por 100.000 habitantes (94).

En Europa es una enfermedad poco frecuente, generalmente notificada en forma de infecciones aisladas. Las tasas recogidas en Europa por ELSDSNet son menores, en 2010 se describe una tasa de 1.20 casos por 100.000 habitantes (11), a pesar que haber experimentado un incremento entre 2009 y 2010. El mayor número de casos se registra en Francia, España e Italia, que

representan el 62% de los casos europeos. En 2011 se notificaron dos brotes de mayor entidad en Italia y en Grecia.

El Laboratorio de Referencia de *Legionella* ha caracterizado desde 1980 unos 2.000 aislados de *Legionella* (300 de origen humano y 2.700 de origen ambiental) de casi todas las Comunidades Autónomas. De sus resultados se desprende que *L. pneumophila* serogrupo 1 es el patógeno principal así como el serogrupo más frecuente en el ambiente (95).

Como veremos más adelante con mayor detalle, la neumonía por *Legionella* se caracteriza por su estacionalidad. Hemos detectado en nuestro estudio mayor número de casos en verano y principios de otoño, similar a otros trabajos (96) y a lo descrito en la literatura (31). En un estudio sobre legionelosis en Europa (11) se describe esta tendencia estacional con el aumento de casos en meses más calurosos, así como la incidencia estable y ligeramente a la baja en España.

A pesar de que es una enfermedad que se caracteriza con frecuencia por aparecer en brotes, a lo largo del periodo estudiado por nosotros, no se detectaron brotes y todos los pacientes fueron sido casos aislados. También son frecuentes los casos nosocomiales en el ámbito hospitalario. En nuestro estudio se detectaron cuatro casos en los que se pudo demostrar su origen a nivel hospitalario.

6.2. Características generales de los pacientes estudiados

La incidencia de la neumonía por *Legionella pneumophila* es mayor en hombres (94, 97), una conclusión a la que también llegamos en este estudio. La media de edad de los pacientes de nuestro estudio fue similar a la descrita en otros estudios, moviéndose entre los 50 y los 59 años (97), aunque algo menor que en los datos europeos (11), donde el 43% de los pacientes tenía 65 o más años. La razón de esta preferencia por pacientes de mayor edad probablemente sea que estos pacientes son los que también presentan mayor comorbilidad, más enfermedades concomitantes y factores de riesgo, lo que según la literatura favorece la infección por *L. pneumophila*. Aunque la neumonía por *L. pneumophila* es una enfermedad que se describe sobre todo en pacientes con comorbilidad importante, en nuestro estudio el índice de comorbilidad ajustado por edad de Charlson fue bajo, un resultado encontrado también en otros estudios. La patología más frecuente, dentro de las que se recogen en dicho índice, fue la EPOC y la diabetes mellitus, similar a otros estudios (73)

Uno de los factores de riesgo predisponentes más frecuentes ha sido el hábito tabáquico, como se recoge en otros estudios (73, 82). Los receptores nicotínicos parecen jugar un papel en la función inmunitaria de los macrófagos. La nicotina podría suprimir la respuesta citoquímica de los macrófagos a la infección por *L. pneumophila*, favoreciendo la replicación de la bacteria dentro de ellos (98).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en este estudio fueron fiebre elevada, tos seca y disnea, hallazgos consistentes con los estudios revisados

(73). El 21,4% de los pacientes había recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso, una cifra mayor que la reflejada en otros estudios (73). Esta exposición previa a antibióticos no la hemos podido asociar con la necesidad de ingreso en UCI o mortalidad aunque otros autores sí la relacionan (71).

En nuestro estudio, el 82.5% de los pacientes presentaban afectación unilobular en la radiografía, como se refleja en otros estudios (99). No hemos encontrado casos con derrame pleural asociado, un hallazgo frecuente en las neumonías por *L. pneumophila*, aunque suele ser de escasa cuantía (38).

En nuestra serie el 16,3% de los pacientes necesitó ingreso en UCI a lo largo de su estancia hospitalaria, una cifra similar a otros reportes (68, 71). Algunos autores (78) encontraron que la duración de los síntomas antes del ingreso se asocia a necesidad de ingreso en UCI. En nuestro estudio la demora entre el inicio de los síntomas y la solicitud de asistencia en nuestro hospital no se asoció ni con el ingreso en UCI ni con la mortalidad.

6.3. Variables predictoras de ingreso en UCI

Hemos encontrado pocos trabajos que estudien factores predictores del ingreso a la UCI de las neumonías por *L. pneumophila*. En nuestro estudio hemos concluido que los pacientes más jóvenes, con hepatopatía previa, disnea o confusión mental como manifestaciones clínicas tienen más probabilidad de ingresar en UCI.

La *Legionella* es el microorganismo causante del 2 al 13% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad, siendo el *Streptococcus pneumoniae* la causa más frecuente. Sin embargo, la *Legionella* ocupa el segundo lugar como agente causal de las neumonías severas que ingresan en UCI (100, 101).

En nuestra serie, la edad avanzada se asoció a menor probabilidad de ingreso a la UCI. Una de las razones podría ser la mayor comorbilidad de los pacientes mayores, que con frecuencia no los hace subsidiarios de atención en unidades de críticos. En diferentes publicaciones se pone igualmente de manifiesto como en neumonías adquiridas en la comunidad, la edad y la comorbilidad incrementan la probabilidad de ingreso en UCI y también de mortalidad, como veremos más adelante (102, 103).

A su vez, la presencia de disnea y alteración del nivel de conciencia en el momento de la llegada al hospital se asociaron en forma independiente para predecir el ingreso a la UCI. Estos pacientes necesitan con mayor frecuencia ventilación mecánica invasiva. Asimismo, la afectación multilobular pulmonar en la radiografía se asocia a más ingresos en UCI, probablemente por la misma razón: la necesidad de ventilación mecánica invasiva al estar afectada

mayor cantidad de tejido pulmonar. En otros estudios se han encontrado resultados equiparables (68). En la Tabla 27 se reflejan las conclusiones de los distintos trabajos revisados. Como decíamos, hemos encontrado pocos estudios sobre factores predictivos de ingreso en UCI.

En cuanto a las comorbilidades, no se encontró relación con el índice de comorbilidad de Charlson y la posibilidad de ingreso en UCI, pero la existencia de hepatopatía crónica sí incrementó dicha posibilidad de ingreso.

Los niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) resultaron ser un factor pronóstico tanto de ingreso en UCI como de mortalidad. Esto se podría interpretar como marcador de inflamación y destrucción tisular, por lo que estaría más elevado en pacientes graves, por la mayor afectación sistémica por la infección en estos pacientes.

Aunque se han descrito niveles de LDH más elevados en formas más severas de enfermedad del legionario (57-59) y también como factor predictor de neumonía por *Legionella pneumophila* (63), hemos encontrado pocos estudios que hallasen una relación significativa de la LDH sérica con un peor pronóstico o con la posibilidad de ingreso en UCI. Sí se ha visto que los niveles de LDH sérica son mayores en pacientes con neumonía por *L. pneumophila* que fallecen (59).

Tabla 27: Factores pronósticos de ingreso a UCI o mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía por *L. pneumophila*

Referencias	Año de publicación	Periodo de estudio	País	n	Factores pronósticos identificados
Ingreso en UCI					
Nuestro estudio	2015	2000-2013	España	240	Edad Niveles elevados LDH sérica Afectación radiográfica multilobular Disnea Síndrome confusional Hepatopatía crónica
<i>Lettinga et al(68)</i>	2002	1999	Holanda	141	Tabaquismo Temperatura >38,5°C Infiltrados bilaterales
Mortalidad					
Nuestro estudio	2015	2000-2013	España	240	Índice de Charlson Intubación orotraqueal Disnea Niveles elevados LDH sérica Monoterapia antibiótica
<i>Rello et al(66)*</i>	2013	2000-2002 2008-2011	España	25	
<i>Viasus et al(71)</i>	2013	1995-2010	España	214	Fumador o exfumador Antibioterapia inicial inapropiada Tratamiento con macrólidos Escala PSI alto riesgo IV-V
<i>Chidiac et al(62)</i>	2012	2006-2007	Francia	540	Edad Sexo femenino Ingreso a UCI Falla renal Escala PSI alto riesgo IV-V Corticoterapia PCR sérica >500 mg/L
<i>Jespersen et al (70)***</i>	2010	1995-2005	Dinamarca	332	Índice de Charlson >2 Edad >65 años Auscultación pulmonar normal Demora diagnóstico y tratamiento Infección nosocomial
<i>Dominguez et al (60)***</i>	2009	1993-2004	España	1938	Edad >70 años Cáncer
<i>Haeuptle et al (77)</i>	2009	2002-2007	Suiza	29	Niveles procalcitonina >1,5 ng/mL
<i>Gudiol et al (76)**</i>	2009	1985-2007	España	14	Demora diagnóstico y tratamiento
<i>Benito et al (73)</i>	2003	1997-2001	España	97	Frecuencia respiratoria > 30 rpm Urea >60 mg/dL PaO ₂ <60 mmHg
<i>Howden et al (79)</i>	2003	2000	Australia	104	Falla cardíaca previo al ingreso Enfermedad renal previa
<i>Gacouin et al (78)*</i>	2002	1990-2000	Francia	43	SAPS II > 46 Duración síntomas antes de UCI > 5 días
<i>Tkatch et al (61)</i>	1998	1986-1994	EEUU	40	Origen nosocomial Intubación orotraqueal Absceso o cavitación pulmonar Derrame pleural
<i>El-Ebiary et al (67)*</i>	1997	1983-1991	España	84	Hiponatremia <136 mg/dL APACHE II >15

* Pacientes ingresados en UCI ** Pacientes con Trasplante de órgano sólido (TOS) ***Comunitario vs nosocomial

LDH sérica: lactato deshidrogenasa sérica. PSI: Pneumonia Severity Index. UCI: unidad de cuidados intensivos. PCR sérica: proteína C reactiva sérica. rpm: respiraciones por minuto. PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

6.4. Variables predictoras de mortalidad

En nuestro trabajo, la comorbilidad medida a través del índice de Charlson, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y valores de lactatodeshidrogenasa sérica elevados se asocian a la mortalidad. Hemos revisado estudios sobre neumonía por *L. pneumophila* en la que se estudiaran factores predictores de mortalidad, encontrando resultados similares, con algunas diferencias atribuibles seguramente a que no son estudios totalmente superponibles al nuestro. Algunos trabajos estudian la mortalidad a los 30 y 90 días del alta hospitalaria, mientras en nuestro trabajo hemos seguido al paciente hasta su alta hospitalaria, bien por curación o por exitus. Además algunos de los trabajos se centran en pacientes ingresados en UCI (66, 67, 78) trasplantados (76) o comparan la mortalidad de neumonías por *L. pneumophila* comunitaria y nosocomial (60, 70). Los factores asociados a la mortalidad identificados en los estudios revisados se recogen en la Tabla 27.

La mortalidad de la enfermedad del legionario ha ido disminuyendo en las últimas décadas, situándose actualmente en alrededor del 5% (60). La razón de esta disminución paulatina sin duda hay que buscarla en el diagnóstico más precoz y más frecuente, gracias a las nuevas pruebas diagnósticas desarrolladas, y el consiguiente inicio más temprano de tratamiento antibiótico dirigido a la *L. pneumophila*. En nuestro estudio la tasa de letalidad fue 4,6%, cifra similar a la de la mayoría de los estudios revisados, aunque es mayor en pacientes ingresados en UCI, donde falleció el 23,1%. La mortalidad que hemos encontrado en otros estudios revisados varía entre 1% y 33,3%, y la mortalidad en UCI entre 4% y 61,7% (57, 58, 67, 68, 70-82), datos recogidos en la Tabla 28. Como decíamos, estas diferencias se deben a las condiciones

particulares de los pacientes estudiados. Algún estudio (70) muestra una tasa de letalidad a los 30 días del 12,9% y del 15,8% a los 90 días. En nuestro estudio no se ha efectuado un seguimiento al alta para determinar la mortalidad pasadas unas semanas del alta hospitalaria, aunque es una línea de estudio interesante para el futuro. Nos hemos centrado en la mortalidad intrahospitalaria, más inmediata y cercana al diagnóstico, por tanto menos influenciada por otros factores o enfermedades posteriores. Durante el periodo de estudio de este trabajo no se registró ningún brote, por lo que no pudimos comprobar lo que recogen otros estudios, en cuanto a la menor mortalidad en general en los brotes, en comparación con los casos aislados (103).

En cuanto al índice de comorbilidad de Charlson, hemos encontrado que es una variable independiente y predictora de la mortalidad en el hospital, al igual que en otros estudios (70, 103). Una neumonía por *Legionella* en el contexto de un paciente con mucha comorbilidad va a tener mayor mortalidad, debido a las enfermedades acompañantes y a que los pacientes con mayor comorbilidad suelen ser también de mayor edad.

Al igual que en otros trabajos, la disnea, la dificultad respiratoria o la necesidad de ventilación mecánica invasiva han sido variables predictoras de mortalidad. La insuficiencia respiratoria, evidenciada con cifras bajas de presión arterial parcial de oxígeno o taquipnea, es un factor independiente asociado a mortalidad en la neumonía por *Legionella en algunos trabajos* (73).

En nuestro estudio, el aclaramiento de creatinina es una variable predictora de mortalidad en el análisis univariado, aunque no en el multivariado. Sin embargo, la disfunción renal aguda es más frecuente en los pacientes que fallecen o ingresan a la UCI, lo que hace pensar en una afectación renal mayor

por la infección por *L. pneumophila*. No hay que olvidar que aunque la afectación primordial es en el pulmón, se trata de una enfermedad multisistémica.

Los valores elevados de LDH sérica han resultado ser en nuestro trabajo un factor predictor de mortalidad. La LDH sérica se ha descrito en algún estudio como buen marcador de daño renal agudo (56), que se asocia como hemos dicho anteriormente a mayor mortalidad en nuestro estudio, aunque no resulte significativo en el análisis multivariado. En algunos trabajos se ha concluido que los niveles de LDH sérica son mayores en pacientes con neumonía *por L. pneumophila* que fallecen y podrían indicar mayor daño pulmonar, lo que justificaría que la mayor mortalidad en pacientes con niveles elevados de LDH sérica(59). En estudios en pacientes con neumonía por virus Influenza H1N1, los niveles elevados de LDH sérica también se han relacionado con mayor mortalidad en estos pacientes (102)

En algunos estudios se ha relacionado el retraso en la hospitalización y el inicio de tratamiento antibiótico adecuado con el aumento de mortalidad (104), pero en nuestro trabajo no hemos hallado datos que relacionen la demora entre el inicio de los síntomas y la solicitud de asistencia en nuestro hospital con una mayor mortalidad, ni que el haber sido tratado de forma empírica con antibióticos antes del diagnóstico de neumonía por *L. pneumophila* tenga influencia significativa en la mortalidad.

Tabla 28: Mortalidad general y en UCI de pacientes hospitalizados por neumonía por *L. pneumophila*

Referencias	Año de publicación	Años de estudio	País	Mortalidad UCI %	Mortalidad general %	n
Muestra estudiada	2014	2000-2013	España	23,1	4,6	240
Viasus et al (71)	2013	1995-2010	España	17,8	6,1	214
Chidiac et al (62)	2012	2006-2007	Francia		8,1	540
Jespersen et al (70)	2010	1995-2005	Dinamarca	42,6 vs 61,7 *	12,9 vs 33,3 *	272
Gudiol et al (76)	2009	1985-2007	España		14,3	14
Haeuptle et al (77)	2009	2002-2007	Suiza	55	14	29
Sopena et al (82)	2007	1994-2004	España	16,1 vs 4,4 **	5,9 vs 1,8 **	251
Sopena et al (75)	2007	1994-2004	España		11,2 vs 4,8 ***	158
Falcó et al (81)	2006	2001-2004	España	14	5,3	116
Benito et al (73)	2003	1997-2001	España	37,1	12,5	97
García-Fulgueiras et al (6)	2003	2001	España		1	449
Howden et al (79)	2003	2000	Australia		5,8	104
Gacouin et al (78)	2002	1990-2001	Francia	33		43
Lettinga et al (68)	2002	1999	Holanda	36	13	141
Formica et al (80)	2001	1995-1999	Australia		12	212
El-Ebiary et al (67)	1997	1983-1991	España	31 vs 27 *		84
Pedro-Botet et al (74)	1995	1983-1992	España		6 vs 18 *	158
Falcó et al (72)	1991	1988-1989	España		10	30
Orts-Costa et al (105)	2007	2002-2006	España		6,2	1090

* Caso comunitario vs nosocomial **Caso esporádico vs brote *** Edad > 65 años vs edad < 65 años

6.5. Estacionalidad de la neumonía por *Legionella*

El estudio de la estacionalidad muestra que existe un predominio de casos entre los meses de julio y noviembre, siendo noviembre el mes con mayor porcentaje de casos diagnosticados.

Además se detecta una leve tendencia al descenso de casos diagnosticados a lo largo de los años incluidos en el estudio.

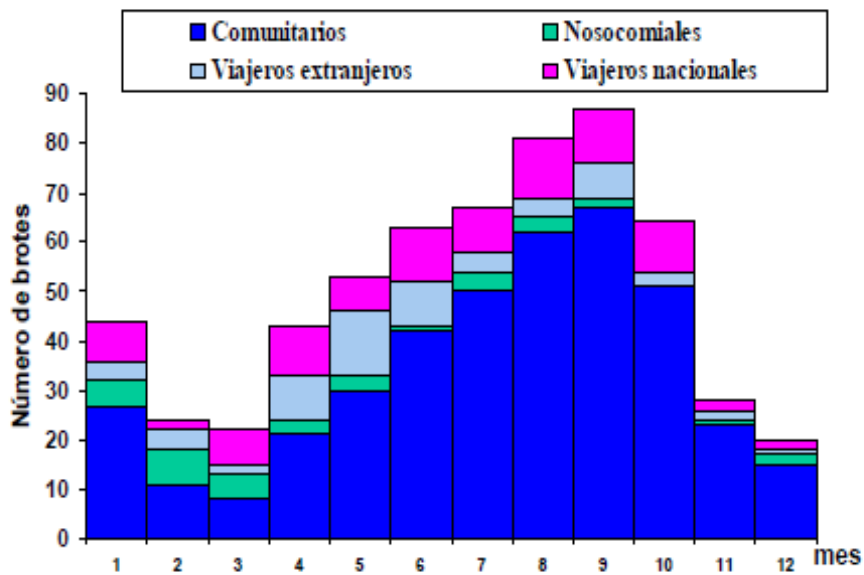
Estos hallazgos coinciden con los descritos en los estudios sobre neumonías por *L. pneumophila* revisados (1, 105-107). Se detecta una mayor incidencia de neumonías adquiridas de la comunidad en invierno, con diferencias significativas en cuanto al microorganismo causal en relación con la estacionalidad. El microorganismo causal predominante es *Staphylococcus pneumoniae* en todas las estaciones del año, salvo en verano, donde predomina *L. pneumophila*. Se observa una influencia de la temperatura media estacional y el microorganismo causal, con una correlación significativa entre la mayor temperatura media estacional y la etiología por *L. pneumophila*. En cambio no parece influir el nivel de humedad ambiental (106).

En algún trabajo se ha propuesto la importancia de la presencia de lluvias para favorecer la transmisión de la *Legionella* y la aparición de casos esporádicos de enfermedad del legionario. Así serían más frecuentes tras un periodo de lluvias intensas (108).

El que la neumonía por *Legionella* sea más frecuente en verano y otoño, no significa que no pueda haber casos y brotes en invierno, como recoge el informe del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III sobre brotes de neumonía por *Legionella* notificados a la Red Nacional de

Vigilancia Epidemiológica de 1999 a 2011 (49) (Figura 18). De hecho, el último brote importante de enfermedad del legionario en España, ocurrió en Manzanares (Ciudad Real) en diciembre del año 2011.

Figura 18: Brotes de legionelosis. Distribución estacional según mes de inicio y ámbito. España. Años 1999-2011.



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

6.6. Limitaciones del estudio

- Sesgo de información:

Entre las limitaciones del estudio se deben señalar las propias de los estudio retrospectivos con sesgos de información realizados en un solo centro.

La información fue recogida en las historias clínicas hospitalarias y de atención primaria, con el consiguiente sesgo de información y riesgo de pérdida de información. Dado que son pacientes hospitalarios ingresados, la presencia del evento de interés, que es la mortalidad, está claramente identificada en todos los informes de alta, en caso de suceder.

La concomitancia con otros microorganismos no fue analizada lo que podría generar un sesgo de información, aunque la consistencia de los resultados del estudio con otras publicaciones no parece afectar la validez externa

En cuanto a los datos perdidos, se prevé que sea un mínimo porcentaje, y así se comprobó en el análisis, por lo que el sesgo de información es mínimo.

Por otra parte la utilización de antibióticos previos con los eventos de interés (ingreso en UCI o mortalidad) no llego a alcanzar significación estadística por el reducido número de eventos.

- **Sesgo de selección:** Es evidente que no todos los casos de neumonía tienen por qué acudir a este centro hospitalario. En todo caso, se estudiaron todas las que, habiendo ingresado, se les confirmó el diagnóstico de neumonía por *Legionella pneumophila*. Las características de los pacientes y la incidencia de los eventos de interés durante el seguimiento, tras comprobarlas con publicaciones similares, de otros pacientes en otros ámbitos, nos permite determinar la consistencia de nuestros resultados.
- **Sesgo de confusión.** Para minimizar la confusión, se estudió la comorbilidad de dichos pacientes y se realizó un análisis multivariado de regresión logística.

6.7. Aportaciones del estudio

- a. Descripción de la estacionalidad y evolución temporal y manifestaciones clínicas de la neumonía por *Legionella* en el área sanitaria de La Coruña.
- b. Identificación de variables pronósticas asociadas a ingreso en UCI y la mortalidad

6.8. Líneas futuras de trabajo

En el futuro se extenderá el estudio de las neumonías por *L. pneumophila* a las escalas de severidad utilizadas habitualmente en pacientes con neumonías de distintas etiologías, como la escala CURB-65 o la Pneumonia Severity Index (PSI). El objetivo es comprobar la validez y utilidad de estos scores para determinar la severidad de las neumonías por *L. pneumophila*. Estas escalas se utilizan de forma rutinaria para predecir la severidad y la evolución de las neumonías, y no hay estudios en los que se apliquen específicamente a las neumonías objeto de este trabajo.

7. Conclusiones

1. Existe un predominio del sexo masculino, siendo los antecedentes de riesgo de neumonía por *Legionella pneumophila* más prevalentes el tabaquismo, la cardiopatía y el alcoholismo crónico. Las patologías más frecuentes del score de Charlson son la EPOC y la diabetes mellitus.
2. La mayoría de las neumonías fue de origen comunitario y de afectación radiológica unilobular.
3. Las posibles fuentes de contagio identificadas han sido el viaje reciente, la visita reciente a un centro comercial y la presencia de fuentes decorativas cerca de la residencia del paciente.
4. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre elevada, seguida de tos, disnea y malestar general.
5. La mayoría de los pacientes requirieron ingreso hospitalario y han precisado ingreso en UCI menos de una cuarta parte.
6. Las variables asociadas a ingreso en UCI han sido la menor edad del paciente, la presencia de hepatopatía crónica previa, la presencia de disnea, la confusión mental, la afectación radiológica multilobular y los valores de LDH sérica elevados.
7. La tasa de letalidad es consistente con los hallazgos de la literatura.

8. Las variables asociadas a la mortalidad han sido el índice de comorbilidad de Charlson, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los valores elevados de LDH sérica.
9. El estudio de la estacionalidad muestra que existe un predominio de casos entre los meses de julio y noviembre, siendo noviembre el mes con mayor porcentaje de casos diagnosticados. Además se detecta una leve tendencia al descenso de casos diagnosticados a lo largo de los años incluidos en el estudio.
10. Este estudio pone de manifiesto la estacionalidad de la infección y la frecuencia de fiebre elevada incluso en ausencia de síntomas respiratorios.
11. La probabilidad de ingreso en UCI aumenta en pacientes jóvenes, con hepatopatía crónica, disnea o confusión.
12. La mortalidad se asocia a la comorbilidad, la necesidad de ventilación mecánica y cifras elevadas de LDH sérica.

8. Difusión de resultados

8.1. Comunicaciones derivadas del estudio

**Maria Virtudes Regueiro Mira, Salvador Pita
Fernández, Beatriz López Calviño, Sonia Pértega Díaz,
María Fernández-Albalat Ruiz**

presentaron o póster

**Estudio de los casos de Neumonía por *Legionella pneumophila* en pacientes
ingresados en el CHUAC del año 2000 al 2013**

na 2ª Xornada

BIOINTEGRASAÚDE 2014

celebrada en A Coruña o día 3 de Xuño de 2014

organizada por

Instituto de Investigación Biomédica da Coruña (INIBIC)

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS)

Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (IBIV)

Fz.J. Blanco

*Asdo./ Dr. Francisco J.
Blanco García
Director Científico do
INIBIC*



*Asdo./ Dr. Jose Castillo
Sánchez
Director Científico do IDIS*



*Asdo./ Dr. José Ramón
Fernández
Director Científico do IBIV*

A Coruña, 3 de Xuño de 2014



8.2. Publicaciones derivadas del estudio

Título: Factores pronósticos en adultos hospitalizados por neumonía causada por *Legionella pneumophila*.

María Virtudes Regueiro-Mira, Salvador Pita-Fernández, Sonia Pértega-Díaz, Beatriz López-Calviño, Teresa Seoane-Pillado, María Fernández-Albalat-Ruiz

Rev Chilena Infectol. 2015 Aug;32(4):435-44.

Experiencia Clínica



Factores pronósticos en adultos hospitalizados por neumonía causada por *Legionella pneumophila*

María Virtudes Regueiro-Mira, Salvador Pita-Fernández, Sonia Pértega-Díaz, Beatriz López-Calviño, Teresa Seoane-Pillado y María Fernández-Albalat-Ruiz

Prognostic factors in adult patients hospitalized for pneumonia caused by *Legionella pneumophila*

Introduction: Legionellosis is a multisystem bacterial disease, which causes pneumonia with high mortality in patients with comorbidity and admitted in intensive care units (ICU). **Objective:** Determine predictors of mortality or ICU admission. **Methods:** Retrospective follow-up of patients diagnosed with *Legionella pneumophila* pneumonia in Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Period 2000-2013 (n = 240). Analysis of multivariate logistic regression was performed. **Results:** Mean age was 57.2 ± 15.4 years old, 88.3% were male. Average score of comorbidity (Charlson score) was 2.3 ± 2.3 . There was a clear seasonal variation. Predominant symptoms were fever (92.5%), dry cough (38.1%) and dyspnea (33.9%). Creatinine clearance was lower than $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ in 29.7% and sodium $< 135 \text{ mEq/l}$ in 58.3%. Admission to ICU rate was 16.3% and 10.8% needs mechanical ventilation. In-hospital mortality rate was 4.6%, rising to 23.1% in patients admitted to ICU. Variables associated to predict ICU admission were age (OR = 0.96), liver disease (OR = 7.13), dyspnea (OR = 4.33), delirium (OR = 5.86) and high levels of lactatedehydrogenase (OR = 1.002). Variables associated with in-hospital mortality were Charlson index (OR = 1.70), mechanical ventilation (OR = 31.44) and high levels of lactatedehydrogenase (OR = 1.002). **Discussion:** Younger patients with liver disease, dyspnea and confusion are more likely to be admitted to ICU. Comorbidity, mechanical ventilation and elevated LDH levels are associated with higher mortality rate.

Key words: *Legionella pneumophila*; Intensive Care Unit; in-hospital mortality; comorbidity; lactate dehydrogenase.

Palabras clave: *Legionella pneumophila*; Unidad de Cuidados Intensivos; mortalidad intrahospitalaria; comorbilidad; lactato deshidrogenasa.

Universidade da Coruña, 15 A Coruña, España. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servicio de Medicina Preventiva (MVRM, MFAR), Unidad de Epidemiología clínica bioestadística (SPF, SPD, BLC, T).

Financiación: No hubo. No existen conflictos de interés de algún tipo en la realización de este trabajo.

Recibido: 4 de diciembre de 2014
Aceptado: 9 de mayo de 2015

Correspondencia a: María Virtudes Regueiro M. maria.virtudes.regueiro.mira@sergas.es

Introducción

La legionelosis es una enfermedad bacteriana aguda multisistémica, causada, en más de 85% de los casos, por el bacilo gramnegativo *Legionella pneumophila* serogrupo 1¹⁻³, con manifestaciones clínicas y epidemiológicas diferentes: la enfermedad del legionario y la fiebre de Pontiac. Generalmente aparece como caso aislado, pero puede presentarse como epidemias. *Legionella pneumophila* es una especie ubicua, acuática, que crece de forma óptima con una temperatura ambiental de 35 a 37°C. El origen más frecuente es la eliminación de aerosoles producidos por torres de refrigeración e instalaciones de agua caliente⁴. *Legionella* sp es la causa de 2-15% de las neumonías en Europa y E.U.A., aunque se cree que puede estar sub-diagnosticada¹.

La incidencia de neumonía por *L. pneumophila* es mayor en Europa que en América del Sur, donde el patógeno atípico más frecuente, tras *Mycoplasma pneumoniae*, es *Chlamydia pneumoniae*^{5,6}. En cambio, se ha reportado *L. pneumophila* como la segunda causa de neumonías

graves en una muestra estudiada en Santiago de Chile⁷. En España se ha descrito un incremento de la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad por *Legionella* spp; la mayoría de los casos ha ocurrido de forma aislada y sólo una fracción formó parte de brotes⁸.

El crecimiento óptimo de *L. pneumophila* con una temperatura ambiental de 35 a 37°C favorece que los casos de legionelosis aumenten a finales de verano y principios de otoño, y posiblemente sea la causa de que la enfermedad en España sea de mayor prevalencia en la zona mediterránea que en el área norte⁹.

Las manifestaciones clínicas de la legionelosis son variadas: fiebre alta, anorexia, malestar general, mialgias, síntomas digestivos (diarrea, vómitos, dolor abdominal), respiratorios (tos seca, disnea, expectoración) o neurológicos (disminución del estado de conciencia, delirio, síndrome confusional, cefalea). Es frecuente la insuficiencia renal y la afectación hepática, que suelen mejorar una vez superada la infección¹⁰.

La enfermedad afecta en especial a hombres de edad media, en particular a pacientes fumadores y/o con



enfermedades crónicas. Se le concibe como una enfermedad oportunista, por esta preferencia por pacientes con co-morbilidad.

La tasa de incidencia en España se estima en torno a 7,8 casos por millón de habitantes, aunque se cree que estas cifras pueden estar sub-valoradas, debido a que puede manifestarse como un cuadro respiratorio leve que muchas veces no es investigado. Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III, la tasa de incidencia en el año 2009 fue de 2,89 por 100.000 habitantes¹¹.

La legionelosis es la segunda causa de neumonía grave, que ingresa a la UCI, tras la neumonía neumocócica, y la mortalidad de los pacientes ingresados en esta unidad ronda el 30%, siendo en algún estudio hasta 60%^{6,9,11-12}.

Con el objetivo de determinar las características de los pacientes diagnosticados de neumonía por *L. pneumophila* en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), y las variables asociadas a la necesidad de ingreso a la UCI y la mortalidad intra-hospitalaria se realizó este estudio, que contó con la autorización del Comité de Ética de Galicia (Código2014/197).

Material y Métodos

Pacientes

Se estudiaron de forma retrospectiva todos los pacientes diagnosticados como neumonía por *L. pneumophila* en el CHUAC desde enero de 2000 a diciembre de 2013,

Preventiva y Salud Pública del CHUAC. El diagnóstico

de *L. pneumophila* en orina (inmuno cromatografía de membrana Binax NOW para *L. pneumophila* serogrupo 1, con una sensibilidad aproximada de 97% en orina²¹ y hallazgos clínico-radiológicos compatibles con neumonía, según los criterios diagnósticos aprobados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁸.

Variables estudiadas

Demográficas: edad, sexo, procedencia (Ciudad de A Coruña y Área Metropolitana, o fuera del área).

Co-morbilidad: Para el estudio de la co-morbilidad se utilizó el índice de co-morbilidad de Charlson que contiene 19 categorías de co-morbilidad²⁴, estudiándose además el consumo excesivo de alcohol, consumo de tabaco actual, uso de corticosteroides sistémicos y antimicrobianos previos al diagnóstico. Se estimó además el

Diet in Renal Disease), según la fórmula eGFR estimado = $175 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})^{25}$.

Datos clínicos

Fecha de inicio de los primeros síntomas, fecha de primera asistencia, servicio de ingreso, manifestaciones

toración, dolor abdominal, diarrea, vómitos, confusión mental, malestar general), origen de la infección (comunitario o nosocomial cuando el ingreso fue al menos 10 días antes del inicio de los síntomas). Evolución: ingreso o no en UCI durante la hospitalización, necesidad de ventilación mecánica invasora (VMI) durante la estancia en UCI, y letalidad en el hospital.

Hallazgos radiográficos: afectación uni o multilobular al ingreso

Hallazgos analíticos: sodio plasmático, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina sérica, uremia, creatinemia al ingreso, recuento de leucocitos, aclaramiento de creatinina (MDRD), lactato deshidrogenasa (LDH) sérica, creatinfosfoquinasa (CPK) sérica, presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), proteína C reactiva sérica (PCR).

Tratamiento antimicrobiano administrado en el diagnóstico y previo a la asistencia hospitalaria:

macrólidos, aminoglucósidos, quinolonas y otros menos frecuentes.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio, las variables cuantitativas se expresan como media \pm DE, las variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje con la estimación de

² y en las variables cuantitativas, realizándose la comparación de medias, tras la comprobación de la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, con el test T de Student o U de Mann-Whitney, según procediera. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar qué variables se asocian con los eventos de interés (mortalidad intra-hospitalaria e ingreso a la unidad de cuidados intensivos). El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS v19.0 y Epidat 3.1.

Resultados

casos con diagnóstico de neumonía por *L. pneumophila*, atendidos en el CHUAC desde enero de 2000 a diciembre de 2013. Sólo 4 (1,7%) de estos casos estudiados presentaron un origen nosocomial, siendo el resto neumonías adquiridas en la comunidad. En todos los casos analizados, *L. pneumophila* fue el único microorganismo detectado como causante de la neumonía, no habiéndose efectuado un estudio sistemático de otras etiologías.



La distribución estacional a lo largo de los años estudiados se muestra en la Figura 1, donde se objetivó un predominio de casos entre los meses de julio y noviembre.

Las características de la cohorte estudiada se describen en la Tabla 1. Existió un predominio de hombres sobre mujeres (88,3 vs 11,7%), con una media de edad de 57,2 ± 15,4 años, y una mediana de 54,5 años. La mediana del índice de Charlson fue de 2. Las manifestaciones clínicas

neoa (33,9%). La mediana de la temperatura al ingreso era en la radiografía (82,5%) y 50,3% tuvo valores de PaO₂ menores de 60 mmHg respirando aire ambiental. El 29,7% presentaba una creatinemia menor de 60 mL/min/1,73 m², y 58,3% tuvo valores de sodio menores de 135 mEq/L.

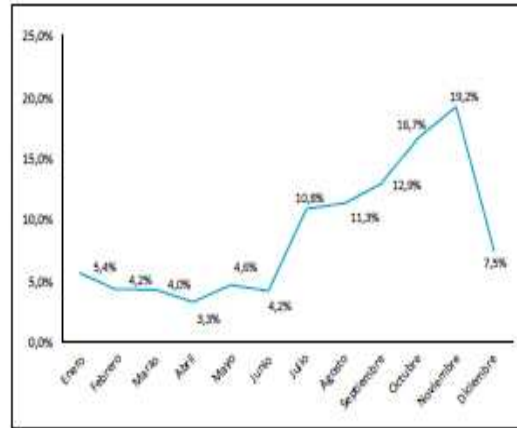


Figura 1. Distribución de los pacientes según mes de diagnóstico. Periodo 2000-2013.

Tabla 1. Características generales de la cohorte de pacientes hospitalizados por neumonía por *Legionella pneumophila*. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España, 2000-2013

Variables	n (%)	Media ± DE (mediana)	95% IC
Sexo			
Hombre	212 (88,3%)		84,0-92,6
Mujer	28 (11,7%)		7,3-15,9
Edad (años)		57,2 ± 15,4 (54,5)	55-59
Índice de Charlson		2,3 ± 2,3 (2)	2,0-2,6
Manifestaciones clínicas	(n: 239)		
Temperatura (°C)		38,7 ± 1,0 (39)	38,5-38,8
Fiebre	221 (92,5%)		88,9-96,0
Tos	91 (38,1%)		31,7-44,4
Disnea	81 (33,9%)		27,6-40,1
Malestar general	72 (30,1%)		24,1-36,1
Expectoración	44 (18,4%)		13,2-23,5
Cefalea	31 (13,0%)		8,5-17,4
Pleurodinia	27 (11,3%)		7,0-15,5
Diarrea	25 (10,5%)		6,3-14,5
Síndrome confusional	17 (7,1%)		3,6-10,5
Vómitos	14 (5,9%)		2,6-9,0
Dolor abdominal	7 (2,9%)		0,5-5,2
Hallazgos radiológicos	(n: 229)		
Unilobular	189 (82,5%)		77,3-87,6
Multilobular	40 (17,5%)		12,3-22,6
Gasometría	(n: 175)		
PaO ₂ (mmHg)		59,7 ± 10,8 (59,8)	58,1-61,3
PaO ₂ < 60 mmHg	88 (50,3%)		42,5-57,9
Hallazgos analíticos	(n: 239)		
Aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73 m ²)		1,3 ± 0,9 (73,48)	1,2-1,4
Aclaramiento < 60 (mL/min/1,73 m ²)	71 (29,7%)		23,7-35,7
Sodio (mEq/L)		133,6 ± 4,8 (134)	132,9-134,2
Sodio < 135 mEq/L	140 (58,3%)		51,8-64,7
LDH (U/L)		699 ± 947 (524)	566-831
Estancia media (días)		10,5 ± 10,6 (7,5)	9,2-11,8
Intervalo entre inicio de los síntomas y diagnóstico (días)	(n: 210)	5 ± 4 (5)	4,6-5,6
Tratamiento antimicrobiano previo	45 (21,4%)		15,6-27,2
Ingreso en UCI	39 (16,3%)		11,3-21,1
Mortalidad en hospital	11 (4,6%)		1,7-7,4



Tabla 2. Características generales de la cohorte de pacientes hospitalizados por neumonía por *Legionella pneumophila* según la necesidad o no de ingreso a la UCI durante el seguimiento. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España, 2000-2013

Variables	Ingreso en UCI No (n = 201)	Ingreso en UCI Sí (n = 39)	OR crudo	IC 95% OR crudo	OR ajustado	IC 95% OR ajustado
Sexo	n (%)	n (%)				
Hombre	178 (88,6%)	34 (87,2%)	1	-	-	-
Mujer	23 (11,4%)	5 (12,8%)	1,13	0,40; 3,20	-	-
Edad (años)	Media ± DE	Media ± DE				
	57,6 ± 15,5	54,7 ± 14,4	0,98	0,96; 1,01	0,96	0,93; 0,99
Índice de Charlson	Media ± DE	Media ± DE				
	2,2 ± 2,3	2,3 ± 2,4	0,98	0,88; 1,34	-	-
Temperatura (°C)	Media ± DE	Media ± DE				
	38,71 ± 0,94	38,57 ± 1,30	0,87	0,62; 1,22	-	-
Intervalo inicio síntomas y diagnóstico (días)	Media ± DE	Media ± DE				
	5,17 ± 3,5	5,31 ± 4,5	1,01	0,92; 1,10	-	-
Estancia en hospital (días)	Media ± DE	Media ± DE				
	8,35 ± 6,8	22,3 ± 17,5	1,11	1,07; 1,16	-	-
Cuadro clínico	n (%)	n (%)				
Fiebre	189 (94,0%)	35 (89,7%)	0,55	0,16; 1,82	-	-
Tos	76 (37,8%)	16 (41,0%)	1,14	0,56; 2,30	-	-
Disnea	57 (28,4%)	25 (64,1%)	4,51	2,19; 9,29	4,33	1,69; 11,03
Cefalea	27 (13,4%)	3 (7,7%)	0,53	0,15; 1,86	-	-
Pleurodinia	24 (11,9%)	2 (5,1%)	0,39	0,09; 1,76	-	-
Expectoración	38 (18,9%)	6 (15,4%)	0,78	0,30; 1,99	-	-
Diarrea	21 (10,4%)	6 (15,4%)	1,55	0,58; 4,15	-	-
Confusión mental	11 (5,5%)	6 (15,4%)	3,14	1,08; 9,07	5,86	1,30; 24,74
Malestar general	64 (31,8%)	10 (25,6%)	0,73	0,33; 1,60	-	-
Hallazgos radiológicos						
Unilobular	163 (80,8%)	26 (66,7%)	1	-	-	-
Multilobular	27 (14,2%)	13 (33,3%)	3,01	1,30; 6,58	2,64	1,03; 6,75
Factores de riesgo						
Hepatopatía	5 (2,5%)	4 (10,3%)	4,48	1,14; 17,50	7,13	1,47; 34,61
Gasometría	Media ± DE	Media ± DE				
PaO ₂ (mmHg)	60,2 ± 9,6	57,8 ± 14,8	0,97	0,94; 1,01	-	-
PaO₂ < 60 mmHg	n (%)	n (%)				
	70/143 (49,0%)	18/32 (56,3%)	1,34	0,62; 2,90	-	-
Hallazgos analíticos	Media ± DE	Media ± DE				
LDH sérica (U/L)	555,8 ± 281,2	1304,0 ± 1996,9	1,002	1,001; 1,003	1,002	1,001; 1,003
Aclaramiento creatinina (mL/min/1,73 m ²)	77,0 ± 30,6	36,7 ± 17,7	0,98	0,97; 0,99	0,98	0,97; 1,002
Sodio (mEq/L)	133,5 ± 4,2	134,2 ± 7,1	1,03	0,96; 1,10	-	-
Aclaramiento creatinina < 60 (mL/min/1,73 m²)	n (%)	n (%)				
	48 (24,0%)	23 (59,0%)	4,55	2,2; 9,3	-	-
Sodio < 135 mEq/L	121/201 (60,2%)	19 (48,7%)	0,62	0,31; 1,25	-	-
Antimicrobiano previo	n (%)	n (%)				
	36/172 (20,9%)	9/38 (23,7%)	1,17	0,51; 2,69	-	-

UCI: unidad de cuidados intensivos; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial; LDH sérica: lactato dehidrogenasa sérica; OR: Odds ratio.

El 21,4% recibió tratamiento antimicrobiano previo a acudir a urgencias, requiriendo 16,3% el ingreso en UCI durante la hospitalización.

Fallecieron 11 pacientes en el periodo del estudio, de lo

La utilización de antimicrobiano previo (Tablas 2 y 3) incrementó el riesgo de ingreso a UCI y disminuyó el riesgo de mortalidad, como se puede objetivar por los - cativas. Tras el diagnóstico, 67,8% de los pacientes fue

tratado con quinolonas llamadas "respiratorias".

En el análisis bivariado las variables que se asocia-

fueron: la presencia de disnea, el síndrome confusional agudo, la afectación radiológica multilobular, el menor aclaramiento de creatinina y los valores de LDH sérica elevados. Los pacientes que ingresaron en UCI presentaron disnea (64,1%), en comparación con 28,4% de los que no ingresaron. A su vez el síndrome confusional agudo fue más frecuente entre los que ingresaron que



Tabla 3. Características generales de la cohorte de pacientes hospitalizados por neumonía por *Legionella pneumophila* según la presencia o no de muerte durante el seguimiento. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España, 2000-2013

VARIABLES	Vivos (n = 229)	Fallecidos (n = 11)	OR crudo	IC 95% OR crudo	OR ajustado	IC 95% OR ajustado
Sexo	n (%)	n (%)				
Hombre	202 (88,2%)	10 (90,9%)	1	-	-	-
Mujer	27 (11,8%)	1 (9,1%)	0,7	0,09; 6,0	-	-
Edad (años)	Media ± DE	Media ± DE				
	56,79 ± 15,3	64,55 ± 15,0	1,03	0,9; 1,08	-	-
Índice de Charlson	2,2 ± 2,3	3,7 ± 2,3	1,28	0,96; 1,71	1,70	1,13; 2,55
Temperatura (°C)	38,7 ± 1,0	38,6 ± 1,2	0,92	0,49; 1,70	-	-
Intervalo inicio síntomas y diagnóstico (días)	5,12 ± 3,3	6,6 ± 8,0	1,08	0,96; 1,21	-	-
Manifestaciones clínicas	n (%)	n (%)				
Fiebre	216 (94,3%)	8 (72,7%)	0,16	0,03; 0,67	-	-
Tos	89 (38,9%)	3 (27,3%)	0,59	0,15; 2,28	-	-
Dinosa	72 (31,4%)	10 (90,9%)	21,80	2,73; 173,57	13,36	0,92; 192,38
Cefalea	28 (12,2%)	2 (18,2%)	1,59	0,32; 7,76	-	-
Expectoración	42 (18,3%)	2 (18,2%)	0,98	0,20; 4,74	-	-
Diarrea	24 (10,5%)	3 (27,3%)	3,20	0,79; 12,89	-	-
Vómitos	13 (5,7%)	1 (9,1%)	1,66	0,19; 13,98	-	-
Confusión mental	16 (7,0%)	1 (9,1%)	1,33	0,16; 11,06	-	-
Malestar general	71 (31,0%)	8 (72,7%)	0,83	0,21; 3,23	-	-
Hallazgos radiológicos						
Unilobular	182 (83,5%)	7 (63,6%)	1	-	-	-
Multilobular	36 (16,5%)	4 (36,4%)	2,88	0,80; 10,38	-	-
Gasometría						
PaO ₂ < 60 mmHg	84/167 (50,3%)	4/8 (50,0%)	0,98	0,23; 4,08	-	-
	Media ± DE	Media ± DE				
PaO ₂ (mmHg)	59,8 ± 10,5	58,3 ± 15,7	0,98	0,92; 1,05	-	-
Hallazgos analíticos						
LDH sérica (U/L)	599,8 ± 370,2	2585,1 ± 3562,6	1,001	1,001; 1,002	1,002	1,001; 1,003
Aclaramiento creatinina (mL/min/1,73 m ²)	77,0 ± 30,6	36,7 ± 17,7	0,94	0,91; 0,97	-	-
Sodio (mEq/L)	133,6 ± 4,5	133,8 ± 9,7	1,008	0,88; 1,14	-	-
	n (%)	n (%)				
Aclaramiento creatinina < 60 mL/min/1,73 m ²	61/227 (26,9%)	10 (90,9%)	27,37	3,43; 218,36	-	-
Sodio < 135 mEq/L	136 (59,4%)	4 (36,4%)	0,39	0,11; 1,37	-	-
Antimicrobiano previo	44/200 (22,0%)	1/10 (10,0%)	0,39	0,049; 3,19	-	-
Ingreso a la UCI	30 (13,1%)	9 (81,8%)	29,85	6,15; 144,85	-	-
Ventilación mecánica invasora	17 (7,4%)	9 (81,8%)	56,11	11,21; 280,70	31,44	3,19; 309,61

DE: desviación estándar. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza. PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial. LDH sérica: lactato dehidrogenasa sérica. UCI: unidad de cuidados intensivos.

los que no lo hicieron (15,4 vs 5,5%), así como la afectación radiológica multilobular (33,3 vs 14,2%). El

en los pacientes que ingresaron, en comparación con los que no lo hicieron (36,7 ± 17,7 (mL/min/1,73 m²) vs 77,0 ± 30,6 (mL/min/1,73 m²). El 59,0% de los que ingresaron

min/1,73 m²) en comparación con 24,0% de los que no lo hicieron. A su vez, los pacientes que ingresaron a UCI

elevados que los que no lo requirieron (1.304,8 ± 1.996,9 U/L vs 555,8 ± 281,2 U/L).

A pesar que el índice de Charlson en su conjunto no

o no a la UCI, dentro de las enfermedades que tiene en consideración dicho score, la presencia de hepatopatía crónica tuvo mayor prevalencia en los pacientes que ingresaron a UCI, en comparación con los que no lo requirieron (10,3 vs 2,5%). La hipoxemia también tuvo mayor prevalencia en los pacientes que ingresaron a UCI,



Tabla 4. Factores pronósticos de ingreso a UCI o mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía por *Legionella pneumophila*. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España, 2000-2013

Referencias	Año de publicación	Periodo de estudio	País	n	Factores pronósticos identificados
Ingreso en UCI					
Nuestro estudio	2014	2000-2013	España	240	Edad Niveles elevados LDH sérica Afectación radiográfica multilobular Díscnea Síndrome confusional Hepatopatía crónica
Lettinga et al ¹⁸	2002	1999	Holanda	141	Tabaquismo Temperatura > 38,5°C Infiltrados bilaterales
Mortalidad					
Nuestro estudio	2014	2000-2013	España	240	Índice de Charlson Intubación orotraqueal Díscnea Niveles elevados LDH sérica Monoterapia antibiótica
Rello et al ^{19a}	2013	2000-2002 2008-2011	España	25	Monoterapia antibiótica
Viezas et al ¹²	2013	1995-2010	España	214	Fumador o ex-fumador Antibióterápia inicial inapropiada Tratamiento con macrólidos Escala PSI alto riesgo IV-V
Chidiac et al ¹⁷	2012	2006-2007	Francia	540	Edad Sexo femenino Ingreso a UCI Falla renal Escala PSI alto riesgo IV-V Corticoterapia PCR sérica > 500 mg/L
Jesperen et al ^{19b}	2010	1995-2005	Dinamarca	332	Índice de Charlson > 2 Edad > 65 años Auscultación pulmonar normal Demora en el diagnóstico y tratamiento Infección nosocomial
Dominguez et al ^{19c}	2009	1993-2004	España	1938	Edad > 70 años Cáncer
Haeuptle et al ¹⁸	2009	2002-2007	Suiza	29	Niveles procalcitonina > 1,5 ng/mL
Gudiol et al ^{19d}	2009	1905-2007	España	14	Demora en el diagnóstico y tratamiento
Benito et al ¹⁹	2003	1997-2001	España	97	Frecuencia respiratoria > 30 rpm Urea > 60 mg/dL PaO ₂ < 60 mmHg
Howden et al ²⁰	2003	2000	Australia	104	Falla cardíaca previo al ingreso Enfermedad renal previa
Gacouin et al ^{19e}	2002	1990-2000	Francia	43	SAPS II > 46 Duración de síntomas antes de UCI > 5 días
Tkatch et al ¹⁸	1990	1986-1994	EE.UU.	40	Origen nosocomial Intubación orotraqueal Absceso o cavitación pulmonar Efusión pleural
El-Ebiary et al ^{19f}	1997	1983-1991	España	84	Hiponatremia < 136 mg/dL APACHE II > 15

^aPacientes ingresados en UCI; ^bPacientes con Trasplante de órgano sólido (TOG); ^cComunitario vs nosocomial. LDH sérica: lactato deshidrogenasa sérica. PSI: Pneumonia Severity Index. UCI: unidad de cuidados intensivos. PCR sérica: proteína C reactiva sérica. rpm: respiraciones por minuto. PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial. SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.



Tabla 5. Mortalidad general y admisión a la UCI de pacientes hospitalizados por neumonía por *Legionella pneumophila*. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España, 2000-2013

Referencias	Año de publicación	Años de estudio	País	Mortalidad UCI %	Mortalidad general %	n
Muestra estudiada	2014	2000-2013	España	23,1	4,6	240
Vilazus et al ¹²	2013	1995-2010	España	17,0	6,1	214
Chidiac et al ¹³	2012	2006-2007	Francia		8,1	540
Jespersen et al ¹⁴	2010	1995-2005	Dinamarca	42,6 vs 61,7*	12,9 vs 33,3*	272
Gudiol et al ¹⁵	2009	1965-2007	España		14,3	14
Haeuptle et al ¹⁶	2009	2002-2007	Suiza	55	14	29
Sopena et al ¹⁷	2007	1994-2004	España	16,1 vs 4,4**	5,9 vs 1,8**	251
Sopena et al ¹⁸	2007	1994-2004	España		11,2 vs 4,8***	158
Falcó et al ¹⁹	2006	2001-2004	España	14	5,3	116
Benito et al ²⁰	2003	1997-2001	España	37,1	12,5	97
García-Fulgueiras et al ²¹	2003	2001	España		1	449
Howden et al ²²	2003	2000	Australia		5,8	104
Gecouin et al ²³	2002	1990-2001	Francia	33		43
Lettinga et al ²⁴	2002	1999	Holanda	36	13	141
Formica et al ²⁵	2001	1995-1999	Australia		12	212
El-Ebiary et al ²⁶	1997	1983-1991	España	31 vs 27*		84
Pedro-Botet et al ²⁷	1995	1983-1992	España		6 vs 10*	158
Falcó et al ²⁸	1991	1988-1989	España		10	30

*Caso comunitario vs nosocomial. **Caso esporádico vs brote. ***Edad > 65 años vs edad < 65 años.

(56,3 vs 49,0%).

Tras ajustar un modelo multivariado de regresión logística, para predecir las variables asociadas al ingreso a UCI, las variables que tuvieron un efecto independiente para predecir el ingreso en UCI fueron: la menor edad (OR: 0,96), hepatopatía crónica (OR: 7,13), presencia de disnea (OR: 4,33), el síndrome confusional agudo (OR: 5,86), afectación radiológica multilobular (OR: 2,64) y los valores de LDH sérica elevados (OR: 1,002) (Tabla 2).

Como previamente hemos comentado, la letalidad en el hospital resultó de 4,6% (95% IC 1,7-7,4). Las variables del análisis bivariado (Tabla 3) fueron la co-morbilidad de creatinina bajo, LDH sérica elevada, ingreso a la UCI y ventilación mecánica invasora. Los pacientes que fallecieron presentaban un score de Charlson más elevado que los que no lo hicieron (3,7 vs 2,2). Aunque no hubo

otra parte, la presencia de disnea fue claramente mayor en los que fallecieron que en los que no (90,9 vs 31,0%). A su vez el aclaramiento de creatinina fue menor en los que fallecieron que en los que no ($36,7 \pm 17,7$ mL/min/1,73 m² vs $77,0 \pm 30,6$ mL/min/1,73 m²) y la LDH sérica fue más elevada. De los pacientes que fallecidos, 81,8% había ingresado a la UCI, en comparación con los no fallecidos, de los que sólo ingresó 13,1%. La misma tendencia se objetivó con la ventilación mecánica invasora. A pesar de dos eran mayores ($64,5 \pm 15,0$ años vs $56,7 \pm 15,3$ años).

Tras ajustar un modelo multivariado de regresión logística, las variables que mantuvieron un efecto independiente para predecir la mortalidad fueron: el índice de co-morbilidad de Charlson (OR: 1,70), la necesidad de ventilación mecánica invasora (OR: 31,44) y los valores elevados de LDH sérica (OR: 1,002) (Tabla 3).

Discusión

La incidencia de la neumonía por *L. pneumophila* en España se mantiene estable en los últimos años, tras un



aumento inicial a partir de 1997, atribuible al uso más de *L. pneumophila* serogrupo 1, que ha favorecido el diagnóstico de las infecciones por esta bacteria. En nuestro estudio se observa la misma tendencia, y hay mayor número de casos en verano y principios de otoño, similar a lo descrito en otros estudios¹¹ y en la literatura médica. A lo largo del periodo estudiado por nosotros no se detectaron brotes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en este estudio son consistentes con las publicaciones revisadas¹¹. El 21,4% de los pacientes había recibido tratamiento antimicrobiano

previo a la exposición a antimicrobianos no la hemos podido asociar con la necesidad de ingreso en UCI o mortalidad aunque otros autores sí la relacionan¹²

En nuestra serie, 16,3% de los pacientes necesitó ingreso en UCI a lo largo de su estancia hospitalaria, una cifra similar a otros reportes^{12,31}. Algunos autores¹⁹ encontraron que la duración de los síntomas antes del ingreso se asocia a necesidad de ingreso en UCI. En nuestra serie, la demora entre el inicio de los síntomas y la solicitud de asistencia en nuestro hospital no se asoció con el ingreso en UCI ni con la mortalidad.

Hemos encontrado pocos trabajos que estudien factores predictores del ingreso a la UCI en esta patología. En nuestra serie, la edad avanzada se asoció a menor probabilidad de ingreso a la UCI. Esto puede explicarse por la mayor co-morbilidad de los pacientes mayores, que con frecuencia no los hace subsidiarios de atención en unidades de pacientes críticos. A su vez, la presencia de disnea y alteración del nivel de conciencia en la admisión al hospital se asociaron en forma independiente para predecir el ingreso a la UCI. Estos pacientes necesitan con mayor frecuencia ventilación mecánica invasora. En otros estudios se han encontrado resultados equiparables³⁰, como se expresa en la Tabla 4.

En diferentes publicaciones realizadas en Chile se pone en la comunidad, la edad y la co-morbilidad incrementan la probabilidad de ingreso en UCI y de mortalidad^{27,28}.

En cuanto a las co-morbilidades, no se encontró relación con el índice de co-morbilidad de Charlson y la posibilidad de ingreso en UCI, pero la existencia de hepatopatía crónica sí incrementó dicha posibilidad de ingreso.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de LDH resultaron ser un factor pronóstico, tanto de ingreso en UCI como de mortalidad. Esto se podría interpretar

lo que estaría más elevado en pacientes graves o quienes fallecerán, quienes experimentan una mayor afectación sistémica por la infección.

Aunque se han descrito concentraciones plasmáticas de LDH más elevadas en formas más graves de legionelosis^{29,30} y también como factor predictor de neumonía por *L. pneumophila*³¹, no hemos encontrado estudios

con un peor pronóstico. No obstante, hay estudios en

los que las concentraciones plasmáticas elevadas de LDH sérica sí se han relacionado con la mortalidad en estos pacientes³².

En nuestra casuística, la tasa de letalidad fue 4,6%, cifra similar a la de la mayoría de los estudios revisados, aunque es mayor en pacientes ingresados en UCI (23,1%). La mortalidad que hemos encontrado en otras publicaciones varía entre 1 y 33,3%, y la mortalidad en UCI entre 4 y 61,7%^{21,32,33-37}, datos recogidos en la Tabla 5. Estas diferencias se deben a que en algunos de estos estudios, los pacientes reunían condiciones particulares, tales como ser receptores de trasplante de órgano sólido, o se comparaban por franjas de edad o por casos adquiridos en la comunidad o nosocomiales.

En cuanto al índice de co-morbilidad de Charlson, hemos encontrado que es una variable independiente y predictora de mortalidad en el hospital, al igual que en otros estudios². Una neumonía por *Legionella* en el contexto de un paciente con mucha co-morbilidad va a tener mayor mortalidad, debido a las enfermedades acompañantes. En nuestros casos, el aclaramiento de creatinina es una variable predictora de mortalidad en el análisis univariado, aunque no en el multivariado. Sin embargo, la disfunción renal aguda es más frecuente en los pacientes que fallecen o ingresan a la UCI, lo que hace pensar en una afectación renal mayor por la infección. La LDH sérica se ha descrito en algún estudio como buen marcador de daño renal agudo³⁸.

Entre las limitaciones del estudio se deben señalar las propias de las series retrospectivas con sesgos de información realizadas en un solo centro. La concomitancia con otros microorganismos no fue analizada, lo que podría generar también un sesgo de información, aunque la consistencia de los resultados del estudio con otras publicaciones no parece afectar la validez externa. Por otra parte, la utilización de antimicrobianos previos con los eventos de interés (ingreso en UCI o mortalidad) no

número de eventos.

en ausencia de síntomas respiratorios, así como la probabilidad de ingreso en UCI aumentada en pacientes jóvenes, con hepatopatía crónica, disnea o confusión y

co-morbilidad, la necesidad de ventilación mecánica y cifras elevadas de LDH sérica.



Resumen

Introducción: La legionelosis es una enfermedad bacteriana multisistémica, causante de neumonías con mortalidad elevada en pacientes con comorbilidad e ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). **Objetivo:** Determinar factores pronósticos de mortalidad o ingreso en UCI. **Material y Métodos:** Estudio de seguimiento retrospectivo de pacientes diagnosticados de neumonía por *Legionella pneumophila* en Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (España). Período 2000-2013 (n = 240), con análisis de regresión logística multivariada. **Resultados:** La edad media fue 57,2 ± 15,4 años, 88,3% fueron hombres. La puntuación media de comorbilidad (score Charlson) fue 2,3 ± 2,3. Existe

(92,5%), tos seca (38,1%) y disnea (33,9%). El 29,7%

m² UCI, precisando ventilación mecánica invasiva el 10,8%. La mortalidad global fue 4,6% y de 23,1% en ingresados en UCI. Variables asociadas para predecir ingreso en UCI fueron menor edad (OR = 0,96), hepatopatía (OR = 7,13), disnea (OR = 4,33), síndrome confusional (OR = 5,86) y lactato deshidrogenasa elevada (OR = 1,002). Las variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria fueron índice de Charlson (OR = 1,70), ventilación mecánica invasiva (OR = 31,44) y cifras elevadas de lactato deshidrogenasa (OR = 1,002). **Discusión:** Pacientes jóvenes, con hepatopatía, disnea o confusión tienen más probabilidad de ingresar en UCI. Comorbilidad, ventilación mecánica y lactato deshidrogenasa elevada se asocian a mortalidad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Beauté J, Zucs P, de Jong B. Legionnaires disease in Europe, 2009-2010. European Legionnaires' Disease Surveillance Network 2013; 18 (20417).
- 2.- Jespersen S, Sogaard O, Schonheyder H, Fine M, Ostergaard L. Clinical features and predictors of mortality in admitted patients with community and hospital-acquired legionellosis: A Danish historical cohort study. BMC Infect Dis 2010; 10: 124.
- 3.- Ulloa M. *Legionella pneumophila*. Rev Chilena Infectol 2008; 25 (5): 208.
- 4.- García-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, García J, González-Diego P, Jiménez-Buñuales T, et al. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. Emerg Infect Dis 2003; 9 (8): 915-21.
- 5.- Díaz A, Barría P, Niederman M, Restrepo M, Dreyse J, Fuentes G, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile. The increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. CHEST 2007; 131: 779-87.
- 6.- Arnold F, Summersgill J, La Joie A, Peyrani P, Marrie T, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1086-93.
- 7.- Arancibia F, Cortés C, Valdés M, Cerda J, Hernández A, Soto L, et al. Importance of *Legionella pneumophila* in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile. CHEST 2014; 145: 290-6.
- 8.- Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativa para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2005; 41 (5): 272-89.
- 9.- Torres A, Caylá JA. Diagnostic testing and careful investigation of cases are needed to control unsuspected Legionnaires' disease outbreaks. Arch Bronconeumol 2002; 38 (1): 1-3.
- 10.- Daumas A, El-Mekoufi F, Bataille S, Caporossi L. Acute tubulointerstitial nephritis complicating Legionnaires disease: a case report. J Med Case Rep [Internet] 2012; 6 (1): [100 p.].
- 11.- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Legionelosis. Situación general y evolución de la enfermedad en España. Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Datos actualizados en noviembre de 2010. Instituto de Salud Carlos III; 2010.
- 12.- Viasus D, Di Yacovo S, García-Vidal C, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, et al. Community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia. A single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. Medicine 2013; 92 (1): 51-60.
- 13.- Benito J, Montejo J, Cancelo L, Zalacain R, López L, Fernández Gil de Pareja J, et al. Neumonía comunitaria por *Legionella pneumophila* serogrupo 1: 97 casos 2003; 21 (8): 394-400.
- 14.- Pedro-Botet M, Sabria-Leal M, Haro M, Rubio C, Giménez G, Sopena N, et al. Nosocomial and community-acquired *Legionella pneumoniae*: clinical comparative analysis. Eur Respir J 1995; 8: 1929-33.
- 15.- Sopena N, Forca L, Pedro-Botet M, Barrufet P, Sauca G, García-Núñez M, et al. Sporadic and epidemic community legionellosis: two faces of the same illness. Eur Respir J 2007; 29: 138-42.
- 16.- Gudiol C, García-Vidal C, Fernández-Sabé N, Verdaguer R, Lladó L, Roca J, et al. Clinical features and outcomes of Legionnaires disease in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 2009; 11: 78-82.
- 17.- El-Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogue S, Mesalles E, Bodi M, et al. Prognostic factors of severe *Legionella pneumoniae* requiring admission to ICU. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1467-72.
- 18.- Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, Trampuz A, Steffen I, Frei R, et al. Prognostic value of procalcitonin in *Legionella pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 55-60.
- 19.- 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.
- 20.- Howden B, Stuart R, Tallis G, Bailey M, Johnson P. Treatment and outcome of 104 hospitalized patients with legionnaires disease. Intern Med J 2003; 33: 484-8.
- 21.- Formica N, Yates M, Beers M, Carnie J, Hogg G, Ryan N, et al. The impact of diagnosis by legionella urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. Epidemiol Infect 2001; 127: 275-80.
- 22.- Sopena N, Pedro-Botet L, Mateu L, Tolschinsky G, Rey-Joly C, Sabria M. Community-acquired *Legionella pneumoniae* in elderly patients: characteristics and outcome. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 114-9.
- 23.- Molinos L. Detección de antígenos en la orina. Arch Bronconeumol 2006; 42 (3): 101-3.
- 24.- Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C.

 **Experiencia Clínica**

- A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40 (5): 373-83.
- 25.- Levey A, Coresh J, Greene T, Stevens L, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized of diet in renal disease study equation for Med 2006; 145 (4): 24-54.
- 26.- Lettinga K, Verbon A, Weverling G, Schellekens J, Den Boer J, Yzerman E. prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 (12): 1448-54.
- 27.- Diaz A, Alvarez M, Callejas C, Rosso R, Schnetler K, Saldías F. Clinical picture and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia in adults admitted to the intensive care unit. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (1): 20-6.
- 28.- Saldías F, Mardóñez J, Marchesse M, Viviani P, Farias G, Díaz A, et al. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos hospitalizados. Presentación clínica y factores pronósticos. *Rev Med Chile* 2003; 130 (12): 1373-82.
- 29.- Van Arsdall J, Wunderlich H, Melo J, Nagar D, Ferris F, Raff M. The protean manifestations of Legionnaires' disease. *J Infect* 1983; 7 (1): 51-62.
- 30.- Agulló-Orruño M, García-Mancebo M, Montes-Ares O, Noguera-Velasco J. Biochemical and immunologic features of an outbreak of Legionnaires disease: comparative study between community-acquired pneumonias. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 7-11.
- 31.- Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, Christ-Crain M, Trampuz A, Steffen I, et al. Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med* 2009; 9 (4). doi: 10.1186/1471-2466-9-4.
- 32.- Rios F, Estenssoro E, Villarejo F, Valentini R, Aguilar L, Pezzola D, et al. Lung function and organ dysfunctions in 178 patients requiring mechanical ventilation during the 2009 2011; 15 (4): R201. doi: 10.1186/cc10369.
- 33.- Falcó V. *Legionella pneumophila*. A cause of severe community-acquired pneumonia. *CHEST* 1991; 100 (4): 1007-11.
- 34.- 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; 24 (6): 360-4.
- 35.- Zager R, Johnson A, Becker K. Renal cortical lactate dehydrogenase: a useful, accurate, quantitative marker of in vivo tubular injury and acute renal failure 2013; *PLoS One* 2013; 8 (6): e66776.
- 36.- Rello J, Gattarello S, Souto J, Sole-Violan J, Valles J, Peredo R. Community-acquired *Legionella pneumonia* in the intensive care unit: impact on survival of combined antibiotic therapy. *Med Intensiva* 2013; 37 (5): 320-6.
- 37.- Chidiac C, Che D, Pires-Cronenburger S, Jarraud S, Campese C, Bissery A, et al. Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. *Eur Respir J* 2012; 39: 963-70.
- 38.- Domínguez A, Álvarez J, Sabria M, Carmona G, Torner N, Oviedo M. Factors Legionnaires disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13 (3): 407-12.
- Wing E. Epidemiology of *Legionella pneumonia* and factors associated with Legionella-related mortality at a Tertiary Care Center. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1479-86.

9. Bibliografía

1. Jiménez-Zabala A, Santa-Marina-Rodríguez L, Otazua-Font M, Cuetos Y, Etxebarria-Aguirresarobe M, De la Fuente-Campos K. Legionelosis esporádica: un problema sin resolver. Rev salud ambient. 2013;13(1):73-9.
2. Ledermann Dehnardt W. Una historia personal de las bacterias. Santiago de Chile: RIL Editores; 2007.
3. Thacker S, Benett J, Tsai T, Fraser D, McDade J, Shepard C, et al. An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires' disease bacterium. J Infect Dis. 1978;138:512-9.
4. Glick T, Gregg M, Berman B, Mallison G, Rhodes WJ, Kassanoff I. Pontiac fever. An epidemic of unknown etiology in a health department. Clinical and epidemiologic aspects. Am J Epidemiol. 1978;107(2):149-60.
5. Kaufmann A, McDade J, Patton C, Bennet J, Skaliy P, Feeley J, et al. Pontiac fever: isolation of the etiologic agent (*Legionella pneumophila*) and demonstration of its mode of transmission. Am J Epidemiol. 1981;114(3):337-47.
6. García-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, García J, González-Diego P, Jiménez-Buñuales T, et al. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. Emerg Infect Dis. 2003;9(8):915-21.
7. Gutiérrez Molina C, López Casares M, Gómez Campoy F, Córdoba Martínez F, Sintas Lozano F, Sanz Navarro J. Brote de legionelosis en Murcia en julio de 2001. La óptica de sanidad ambiental. Rev salud ambient. 2002;2(1):22-31.
8. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al. Legionella. In: Editorial Medica Panamericana SA, editor. Diagnóstico microbiológico Texto y atlas en color. Argentina 2008. p. 527-38.

9. Ulloa M. *Legionella pneumophila*. Rev Chilena Infectol. 2008;25(5):208.
10. Hernán CA, Claudia CM, Mauricio RC, Eli JL, Felipe RC, Erico SR, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: Comunicación de 8 casos de neumonía grave por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en Chile. Rev méd Chile. 2002;130(3):309-13.
11. Beauté J, Zucs P, de Jong B. Legionnaires disease in Europe, 2009-2010. European Legionnaires`Disease Surveillance Network. 2013;18(20417).
12. Riffards S, Douglass S, Brooks T, Springthorpe S, Filion L, Sattar S. Occurrence of Legionella in groundwater: an ecological study. Water Science and Technology. 2001;43(12):99-102.
13. Morris G, Patton C, Feeley J, Johnson S, Gorman G, Martin W. Isolation of the Legionnaires`Disease Bacterium from Environmental Samples. Ann Intern Med. 1979;90:664-6.
14. Butler J, Fields B, Breiman R. Prevention and control of legionellosis. Infectious Diseases in Clinical Practice. 1997;6(7):458-64.
15. Breiman R, Fields B, Sanden G, Volmer L, Meier A, Spika J. Association of shower use with Legionnaires`Disease: possible role of amoebae. JAMA. 1990;263(21):2924-26.
16. García-Núñez M. Colonización, citopatogenicidad y persistencia de Legionella spp. en agua sanitaria hospitalaria.: Universidad Autónoma de Barcelona; 2009.
17. Rowbotham T. Preliminary report on the pathogenicity of Legionella pneumophila for fresh water and soil amoebae. J Clin Pathol. 1980;33:1179-83.

18. Fields B, Utley-Fields S, Chin-Loy J, White E, Steffens W, Shotts E. Attachment and entry of *Legionella pneumophila* in *Hartmannella vermiformis*. J Infect Dis. 1993;167(5):1146-50.
19. Newsome A, Baker R, Miller R, Arnold R. Interactions between *Naegleria fowleri* and *Legionella pneumophila*. Infect Imm. 1985;50(2):449-52.
20. Rowbotham T. Preliminary report on the pathogenicity of *Legionella pneumophila* for freshwater and soil amoebae. J Clin Pathol. 1980;33:1179-83.
21. Steinert M, Hentschel U, Hacker J. *Legionella pneumophila*: an aquatic microbe goes astray. FEMS Microbiology Reviews. 2002;26:149-62.
22. Torres A, Caylà JA. Las legionelosis: un Guadiana no sólo neurológico. Arch Bronconeumol. 2002;38(1):1-3.
23. Lowry P, Blankenship R, Gridley W, Troup N, Tompkins L. A cluster of *Legionella* sternal-wound infections due to postoperative topical exposure to contaminated tap water. N Engl J Med. 1991;324:109-13.
24. Saravolatz L, Arking L, Wentworth B, Quinn E. Prevalence of antibody to the Legionnaires' disease bacterium in hospital employees. Ann Intern Med. 1979;90(4):601-3.
25. Yu V, Zuravleff J, Gavlik L, Magnussen M. Lack of evidence for person-to-person transmission of Legionnaires' disease. J Infect Dis. 1983;147(2):362.
26. Consumo MdSy. RD 865/2003 de 4 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. In: Consumo MdSy, editor.: Boletín Oficial del Estado; 2003. p. 28055-69.
27. Rhame F, Streifel A, Kersey J, McGlave P. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patient at high risk of infection. Am J Med. 1984;76(5A):42-52.

28. Venezia R, Agresta M, Hanley E, Urquhart K, Schoonmaker D. Nosocomial legionellosis associated with aspiration of nasogastric feedings diluted in tap water. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1994;15:529-33.
29. Beauté J, Zucs P, de Jong B. Legionnaires disease in Europe, 2009-2010. *Euro Surveill*. 2013;18(10).
30. Edelstein P, Giancotto N. Legionella. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2010. p. 2969-84.
31. Chin J. El control de las enfermedades transmisibles. In: Chin J, editor. *Legionelosis y enfermedad de los legionarios: Organización Panamericana de la Salud*; 2001. p. 395-97.
32. Rudbeck M, Molbak K, Uldum S. High prevalence of antibodies to Legionella spp in danish blood donors. A study in areas with high and average incidence of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect*. 2008;136:257-62.
33. Borella P, Bargellini A, Marchesi I, Rovesti S, Stancanelli G, Scaltrinis S, et al. Prevalence of anti-Legionella antibodies among italian hospital workers. *J Hosp Infect*. 2008;69:148-55.
34. Lobos T, Moreno R, Carstens M, Domenech A, Piemnte P, Juliet C, et al. Seroprevalence of Legionella pneumophila infection in healthy, adults from Santiago, Chile. *Rev Med Chil*. 1993;121:1123-7.
35. Harvey M, Quirke P, Warren D. Acute renal failure complicating Legionnaires disease. *Postgraduate Medical Journal*. 1980;56:672-4.
36. Daumas A, El-Mekaoui F, Bataille S, Caporossi L. Acute tubulointerstitial nephritis complicating Legionnaires diseases: a case report. *Journal of Medical Case Reports [Internet]*. 2012; 6(1):[100 p.].

37. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet M, Padilla E, Dominguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. CHEST. 1998;113:1195-200.
38. Mulazimoglu L, Yu V. Can Legionnaires´disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. CHEST. 2001;120:1049-53.
39. Juega J, Montero-Martinez C, Pedreira J, Gonzalez-Rivero C, Trinidad-San Jose J, Pita S. Community acquired pneumonia requiring admission to hospital. Etiology and follow-up of 366 cases. An Med Interna. 1998;15(8):421-6.
40. Miller A. Early clinical differentiation between Legionnaires´disease and other sporadic pneumonias. Ann Intern Med. 2001;90:526-28.
41. Fraser D, Tsai T, Orenstein W, Parkin W, Beecham H, Sharrar R, et al. Legionnaires´disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med. 1977;297(22):1189-97.
42. Cunha B. Clinical features of legionnaires´disease. Semin Respir Infect. 1998;13(2):116-27.
43. Luna C, Brea-Folco J, Aruj P, Rébora K, Balsebre C, Absi R, et al. Neumonia por Legionella pneumophila. Experiencia en un Hospital Universitario de Buenos Aires. Medicina (B Aires). 2004;64(2):97-102.
44. Yzerman E, Den Boer J, Lettinga K, Schelleken J, Dankert J, Peeters M. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of legionnaires´disease in the Netherlands. J Clin Microbiol. 2002;40(9):3232-36.

45. Vaqué Rafart J, Martínez Gómez X. Epidemiología de la legionelosis. *Med Integral*. 2002;40(6):271-81.
46. Abraira-García L, Bellver-Moreira P, Folgueira-Vázquez M, González-Amigo S, González-Conde D, Malvido-Pousada F, et al. Manual de prevención e control ambiental da lexionelose. In: Planificación. CdSDXdSPe, editor.: Xunta de Galicia; 2010.
47. Hall K, Giannetta E, Getchell-White S, Durbin L, Farr B. Ultraviolet light disinfection of hospital water for preventing nosocomial Legionella infection: a 13 year follow-up. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:580-83.
48. Muder R, Yu V. Infection due to Legionella species other than L. Pneumophila. *Clin Infect Dis*. 2002;35(990-98).
49. Epidemiologia CNd. Brotes de legionelosis notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Años 1999 a 2011. Instituto de Salud Carlos III; 2012.
50. Marcó Gratacós J, Martí Costa S, Martín Zorraquino JV, Pastor Perez P, Rodríguez Tarodo JA. Ecología y biología de legionella. In: Guía técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en instalaciones [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Available from: www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/pdfs/1_leg.pdf
51. Consumo MdSy. RD 909/2001, de 27 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. In: Consumo MdSy, editor. Boletín Oficial del Estado 2001. p. 27750-59.

52. Karabay O, Tuna N, Ogutlu A, Gozdas H. High ferritin and myoglobin level in legionella pneumonia: A case report and review of literature. 2011;54:381-3.
53. Birkin C, Bivani C, Browning A. Legionella pneumonia presenting with bilateral flank pain, hyponatremia and acute renal failure. Can Urol Assoc J. 2011;5(6):96-100.
54. Brivet F, Pham Van T, Petitpretz P, Delfraissy J. Rhabdomyolysis, acute renal failure and legionnaires disease. Chest. 1984;86(6):943-4.
55. Erdogan H, Yilmaz A, Kal O, Erdogan A, Arslan H. Rhabdomyolysis induced acute renal failure, associated with legionnaires disease. Scand J Urol Nephrol. 2006;40:345-6.
56. Zager R, Johnson A, Becker K. Renal cortical lactate dehydrogenase: a useful, accurate, quantitative marker of in vivo tubular injury and acute renal failure 2013; 8(6):[p66776 p.].
57. Van Arsdall J, Wunderlich H, Melo J, Nagar D, Ferris F, Raff M. The protean manifestations of Legionnaires` disease. J Infect. 1983;7(1):51-62.
58. Agulló-Ortuño M, García-Mancebo M, Montes-Ares O, Noguera-Velasco J. Biochemical and immunologic features of an outbreak of Legionnaires disease: comparative study between community-acquired pneumonias. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;56:7-11.
59. Higa F, Akamine M, Furugen M, Hibiya K, Koide M, Tamayose M, et al. Hepatocyte growth factor levels in Legionella pneumonia: a retrospective study. 2011; 11.

60. Dominguez A, Alvarez J, Sabria M, Carmona G, Torner N, Oviedo M. Factors influencing the case-fatality rate of Legionnaires disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):407-12.
61. Tkatch L, Kusne S, Irish W, Krystofiak S, Wing E. Epidemiology of Legionella Pneumonia and factors associated with Legionella-related mortality at a Tertiary Care Center. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1479-86.
62. Chidiac C, Che D, Pires-Cronenburger S, Jarraud S, Campese C, Bissery A, et al. Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. *Eur Respir J.* 2012;39:963-70.
63. Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, Christ-Crain M, Trampuz A, Steffen I, et al. Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med.* 2009;9(4).
64. Fernández J, Marco T, Orozco D, Merino J. El hospital ante un brote prolongado de legionelosis. *Gac Sanit.* 2004;18(4):335-7.
65. Jespersen S, Sogaard O, Schonheyder H, Fine M, Ostergaad L. Clinical features and predictors of mortality in admitted patients with community and hospital-acquired legionellosis: A danish historical cohort study. *BMJ Infectious Diseases.* 2010;10:124.
66. Rello J, Gattarello S, Souto J, Sole-Violan J, Valles J, Peredo R. Community-acquired Legionella pneumonia in the intensive care unit: impact on survival of combined antibiotic therapy. *Med Intensiva;* 2013. p. 320-26.
67. El-Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogué S, Mesalles E, Bodí M, et al. Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Med.* 1997;156:1467-72.

68. Lettinga K, Verbon A, Weverling G, Schellekens J, Den Boer J, Yzerman E. Legionnaires disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1448-54.
69. Yu V. Importance of high index of suspicion in patients in the ICU with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2014;145(2):202-5.
70. Jespersen S, Sogaard O, Schonheyder H, Fine M, Ostergaard L. Clinical features and predictors of mortality in admitted patients with community and hospital-acquired legionellosis: A Danish historical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:124.
71. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, et al. Community-acquired Legionella pneumophila pneumonia. A single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine.* 2013;92(1):51-60.
72. Falcó V. Legionella pneumophila. A cause of severe community-acquired pneumonia. *CHEST.* 1991;100(4):1007-11.
73. Benito J, Montejo J, Cancelo L, Zalacaín R, López L, Fernández Gil de Pareja J, et al. Neumonía comunitaria por Legionella pneumophila serogrupo 1: 97 casos. 2003;21(8):394-400.
74. Pedro-Botet M, Sabria-Leal M, Haro M, Rubio C, Gimenez G, Sopena N, et al. Nosocomial and community-acquired Legionella pneumonia: clinical comparative analysis. *Eur Respir J.* 1995;8:1929-33.
75. Sopena N, Force L, Pedro-Botet M, Barrufet P, Sauca G, García-Núñez M, et al. Sporadic and epidemic community legionellosis: two faces of the same illness. *Eur Respir J.* 2007;29:138-42.

76. Gudiol C, García-Vidal C, Fernández-Sabé N, Verdaguer R, Lladó L, Roca J, et al. Clinical features and outcomes of Legionnaires disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:78-82.
77. Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, Trampuz A, Steffen I, Frei R, et al. Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:55-60.
78. 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.
79. Howden B, Stuart R, Tallis G, Bailey M, Johnson P. Treatment and outcome of 104 hospitalized patients with legionnaires disease. *Intern Med J.* 2003;33:484-8.
80. Formica N, Yates M, Beers M, Carnie J, Hogg G, Ryan N, et al. The impact of diagnosis by legionella urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect.* 2001;127:275-80.
81. 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;24(6):360-4.
82. Sopena N, Pedro-Botet L, Mateu L, Tolschinsky G, Rey-Joly C, Sabriá M. Community-acquired Legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:114-9.
83. Management of Legionella in the intensive care setting. [Internet]. 2011.
84. Sabriá M, Yu V, Weber R, Rault D. Legionella species. In: Productions AT, editor. *Antimicrobial Therapy and Vaccines 2002.* p. 395-417.

85. Sabria M, Pedro-Botet M, Gomez L, Roig J, Vilaseca B, Sopena N. Fluorquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires' disease. CHEST. 2005;128:1401-5.
86. Edelstein P, Shinzato T, Doyle E, Edelstein M. In vitro activity on gemifloxacin against Legionella pneumophila and its pharmacokinetics in guinea pigs with L. pneumophila infection. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:2204-9.
87. Pedro-Botet M, Velasca Z, Sopena N, editors. Erythromycin vs fluoroquinolones in the treatment of Legionnaires' disease. 41st ICAAC; 2001; Chicago.
88. Yu V, Greenberg R, Zadeikis N, Stout J, Khashab M, Olson W, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. CHEST. 2004;125(6):2135-39.
89. Molinos L. Detección de antígenos en la orina. Arch Bronconeumol. 2006;42(3):101-3.
90. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativa para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2005;41(5):272-89.
91. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
92. Andrew S, AS L, Coresh J, Greene T, Stevens L, Zhang Y, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease

study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.

93. Ambiental GdtS. Recomendaciones para la prevención y control de la legionelosis. In: Salud CdSPdSNd, editor.: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 1998.

94. III IdSC. Legionelosis. Situación general y evolución de la enfermedad en España. Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Datos actualizados a noviembre de 2010. In: Ministerio de Sanidad PSeI, editor. Centro Nacional de Epidemiología: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010. p. 1-3.

95. Pelaz C, García L, Martín-Bourgon C. Legionellae isolated from clinical and environmental samples in Spain (1983-90): monoclonal typing of Legionella pneumophila serogroup 1 isolates. *Epidemiol Infect.* 1992;108(3):397-402.

96. Gea-Izquierdo R, Menzones-Holguin E, Haro-Garcia L. Acciones de prevención y control de la legionelosis: un reto para la salud pública española. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;26(2):272-6.

97. Gomez-Barroso D, Nogareda F, Cano R, Pina M, Del Barrio J, Simon F. Patrón espacial de la legionelosis en España, 2003-2007. *Gac Sanit.* 2011;25(4).

98. Matsunaga K, Klein T, Friedman H, Yamamoto Y. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in suppression of antimicrobial activity and cytokine responses of alveolar macrophages to Legionella pneumophila infection by nicotine. *J Immunol.* 2001;167(11):6518-24.

99. Muñoz-Martínez M, De la Fuente Aguado J, González Novoa M, Cueto Baelo M, Mallo Alonso R, Del Blanco Pereira T, et al. Estudio descriptivo de un borte de neumonía por *Legionella*. Rev Clin Esp. 2006;206(1):12-6.
100. Sopena N, Sabrià N, Pedro-Botet M, Manterola J, Matas L, Domínguez J, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18:852-8.
101. Álvarez Sánchez R, Álvarez Lerma I, Jordà R, Serra J, López-Cambre M, Sander M. Factores pronósticos y etiología de los pacientes con neumonía comunitaria grave ingresados en UCI. Estudio multicéntrico español. Med Clin. 1998;111:650-4.
102. Rios F, Estenssoro E, Villarejo F, Valentini R, Aguilar L, Pezzola D, et al. Lung function and organ dysfunctions in 178 patients requiring mechanical ventilation during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. Critical Care. 2011;15.
103. Gómez J, Mòdol J, García-Núñez M, Baños V, Lorenzo M, Pedro-Botet M, et al. Baja mortalidad en un brote de enfermedad del legionario: correlación con el estudio de citopatogenicidad. Med Clin. 2009;133(9):325-29.
104. Heath C, Grove D, Looke D. Delay of appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increase mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:286-90.
105. Orts-Costa J, Guerrero-Espejo A, Martínez-Martínez M, García-Hurtado F. Morbimortalidad hospitalaria por enfermedad del legionario en España. Correlación estacional de la morbilidad con la temperatura ambiental. Rev salud ambient. 2007;7(2):185-94.

106. Herrera-Lara S, Fernández-Fabrellas E, Cervera-Juan A, Blanquer-Olivas R. ¿Influyen la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad? Archivos de Bronconeumología. 2013;49(4):140-5.
107. Conza L, Casati S, Limoni C, Gaia V. Meteorological factors and risk of community-acquired Legionnaires´disease in Switzerland: an epidemiological study. BMJ Open [Internet]. 2013; 3.
108. García-Vidal C, Labori M, Viasus D, Simonetti A, García-Somoza D, Dorca J, et al. Rainfall is a risk factor for sporadic cases of Legionella pneumophila pneumonia. PLOSone [Internet]. 2013; 8(4).

10. Anexos

DATOS DE LABORATORIO

Muestra, Resultado y Fechas

-Aislamiento: No Sí _____
-Seroconversión: No Sí _____
(L. pneumophila SG1)
-Antígeno en orina: No Sí _____
(L. pneumophila SG1)
-Tinción directa: No Sí _____
-Título alto (>256)
en suero único
(L. pneumophila SG1): No Sí _____
-Seroconversión: No Sí _____
(Otras sp y SG)

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Tipo de caso: Sospechoso/probable Confirmado
Esporádico Asociado a brote

Antecedentes: Fumador: No Sí
Enfermedad respiratoria crónica: No Sí

Antecedentes de hospitalizaciones (15 días antes): No Sí . Fechas: _____

Antecedentes de viajes (15 días antes): No Sí . Fechas: _____

En caso afirmativo citar lugares (hoteles y hospitales) y habitaciones donde estuvo:

Utilizó: baño Veces _____
ducha Veces _____
spa Veces _____

Otros datos de interés:

DATOS DEL DECLARANTE

Fecha declaración del caso ____ / ____ / ____

Médico que declara el caso _____
Centro de Trabajo _____ Tfno _____
Municipio _____ Provincia _____

Fuente: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/anexos_legionella.pdf

10.2. Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

Fuente: http://www.segg.es/tratadogeriatria/PDF/S35-05%2076_anexo1_III.pdf

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos.

Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%).

En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad (91). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (por ejemplo. 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc).

.

