

EPIDEMIOLOGIA DE LA LEGIONELOSIS Y CONSIDERACIONES SOBRE SU PREVENCIÓN EN BALNEARIOS

Margarita Romero Martín

Prof.ª Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la U.C.M.

Especialista en Hidrología Médica

Concepción Serrano Moreno

Especialista en Hidrología Médica

Médico Consultor del Balneario de Alange

Josefina San Martín Bacaicoa

Catedrática de Hidrología Médica de la U.C.M.

RESUMEN

Objetivos:

1) Valorar la cadena epidemiológica de la legionelosis considerando los aspectos de mayor trascendencia para el ambiente balneario.

2) Proponer un protocolo de actuación que preserve a estos centros del riesgo de ser reservorios de legionelas y/o contribuir a la legionelosis, así como para su diagnóstico precoz, teniendo en cuenta las peculiaridades de los centros termales y la legislación vigente.

Método.- Se ha revisado numerosa bibliografía básica de medicina y epidemiología de la legionelosis, así como artículos, trabajos monográficos, guías sanitarias y legislación reflexionando simultáneamente sobre la realidad del servicio termal a fin de argumentar sobre el riesgo legionelosis/balneario y justificar las propuestas para su prevención.

Conclusiones.- Los centros termales están incluidos en la relación de reservorios de legionelas del ambiente natural, aún cuando en sus aguas la *Legionella pneumophila* modifique alguna de sus características, y podrían ser focos de legionelosis si en sus instalaciones existe la biomasa que le es imprescindible al germen y no se combate su presencia en el agua ni en las instalaciones del entorno. Es posible detectar *in situ* por medio de pruebas rápidas y fiables la presencia de *Legionella pneumophila* en el agua mineromedicinal, y su anti-

geno en la orina de los afectados para, con este diagnóstico precoz, contribuir a la prevención de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista clásico la Epidemiología es la ciencia que estudia las epidemias. En la actualidad una definición más completa refiere que es - la ciencia que estudia la distribución tanto de la salud como de la enfermedad y trata de explicar los factores que determinan esa precisa distribución.

En el entorno balneario, conocer las causas que expliquen la presencia y distribución de la legionelosis es una acuciante necesidad, tanto para los médicos que los atienden como para la correspondiente organización empresarial que una vez más, nos consta, está presta a desarrollar aquellas soluciones técnicas que como facultativos podamos dar para, entre todos, revisar y mejorar, si cabe, el importante servicio de salud que constituyen los centros termales para la comunidad.

Frente a las enfermedades infecciosas, es el caso de la Legionelosis, así como en las infectocontagiosas, la epidemiología valora las características del agente causal, la susceptibilidad del huésped, las condiciones del ambiente y los mecanismos de contagio/transmisión de estas enfermedades para, con todo ello, orientar los niveles de prevención oportunos. La presencia de la legionelosis como enfermedad emergente en nuestro país y la relación de sus agentes causales con los ecosistemas acuáticos, justifica que revisemos los citados eslabones de su epidemiología y consideremos las posibles estrategias para su prevención en el ambiente balneario (1-3).

ANTECEDENTES Y CONCEPTO

El agente causal más frecuente de la Legionelosis, la *Legionella Pneumophila* del sero-

grupo 1, fue aislada por primera vez en 1947 aunque entonces no se la identificó como tal ni se la relacionó con neumonías, aún procediendo de la sangre de un enfermo que tenía, entre otros síntomas, fiebre y enfermedad respiratoria. En Enero de 1977 Joseph McDade de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) la aisló en material de autopsia y la determinó como agente causal de la epidemia explosiva de neumonía que había afectado en el verano de 1976 a 221 personas, ocasionando 34 fallecimientos, de entre las que concurrieron a la 58ª Convención de la Legión Americana en Filadelfia. En 1979 McDade, Brenner y Steigerwalt clasificaron con el nombre de *Legionella pneumophila* a la bacteria responsable del citado brote conociéndose en la actualidad hasta 41 especies de *Legionella* que integran la familia Legionellaceae.

Estudios retrospectivos de sueros almacenados permiten afirmar que ya en 1957 hubo una legionelosis en Austin (Minnesota), en 1965 también la hubo en un hospital psiquiátrico de Washington, asimismo padecieron esta enfermedad 11 asistentes a una convención que en 1974 se alojaron en el mismo hotel de Philadelphia que dos años más tarde acogería a los legionarios, e igualmente se comprobó que fueron legionellas los microorganismos que se aislaron en un cuadro febril de corte gripal sin neumonía denominado Fiebre de Pontiac, que se resolvió de forma rápida y espontánea, y que había afectado en 1968 a personal sanitario y a concurrentes en el Departamento de Salud del Condado de Pontiac en Michigan. Se acepta que la Fiebre de Pontiac es una variante menor de la Enfermedad de los Legionarios (4-7).

Además de la forma neumónica y de la fiebre de Pontiac la infección por *Legionella* puede tener lugar también a nivel extrapulmonar, y el término Legionelosis incluye estas tres formas clínicas causadas por *Legionella pneumophila* ó por cualquier otro miembro de la familia Legionellaceae.

En España el primer brote que retrospectivamente se ha identificado como legionelosis es el que afectó a un grupo de turistas alojados en un hotel de Benidorm en 1973. A partir de la siguiente década, igual que en otros países desarrollados, la legionelosis no ha dejado de estar presente como enfermedad "emergente", es decir, como enfermedad nueva relacionada sobre todo con factores de abastecimiento, concentración demográfica, desarrollo económico, tecnológico e industrial, etc.(8).

ECOLOGÍA Y RESERVORIOS

Las bacterias de la familia Legionellaceae son ubicuas tanto en el ambiente natural como en el comunitario y pueden sobrevivir en medios muy diversos. Se han aislado en cursos naturales de agua de todo el mundo, desde los que se diseminan pasando a lagos u otros puntos de estancamiento bien naturales o artificiales (comunitarios), en ellos suele ser donde crecen y proliferan constituyendo estos medios de estancamiento del agua, en los que tiene lugar dicho desarrollo vegetativo del germen, lo que se conoce como reservorio.

Para su crecimiento y reproducción, ya en la naturaleza o en los ecosistemas artificiales, la legionela necesita, a fin de obtener energía, asociarse en simbiosis con algas de agua dulce que habitualmente son fagocitadas por amebas de vida libre, que abundan en aguas lentas y estancadas, tales como las *Acanthamoebas*, *Naegleria* y *Hartmanella*, ó protozoos ciliados, *Tetrahymena*, entre otros. Pero a diferencia de las algas, la bacteria resiste la digestión de la ameba tras la fagocitosis, y se acantona en ella como parásito intracelular hasta que se multiplica y destruye al huésped que libera así al medio multitud de legionelas móviles que repetirán el ciclo; cuando hay condiciones ambientales adversas, el enquistamiento de la ameba protege también a la bacteria en ella alojada, incluso del cloro.

La mayoría de las legionelas y en particular, la *Legionella pneumophila*, pueden sobrevivir en un amplio rango de condiciones ambientales tales como aguas de 0° a 63°C con pH de 5.0 a 8.5 y oxígeno disuelto entre 0.2 y 15.0 mg/l; una temperatura entre 30° y 45°C se asocia a una mayor concentración de legionelas que en aguas mas frías.

Sus reservorios naturales son las ya citadas aguas superficiales cuando se remansan, así como las tierras húmedas donde también se pueden aislar legionelas ya que están distribuidas de manera universal. Los reservorios artificiales, se suelen crear a partir del abastecimiento a la comunidad y a las instalaciones industriales, de aguas naturales que con frecuencia contienen legionelas en pequeñas cantidades (contaminación natural) y han resistido la cloración convencional.

Los brotes epidémicos se relacionan sobre todo con las aguas de los reservorios artificiales donde la concentración de legionelas suele ser muy superior a la que se encuentra en los reservorios y cursos naturales pues, al quedar estancada el agua cierto tiempo

en los depósitos comunitarios ó en la red de tuberías, se favorece su crecimiento y proliferación.

A partir de estos reservorios artificiales, la mayor frecuencia de brotes en verano puede explicarse, por una parte, a causa de que las altas temperaturas de la estación hacen que en muchas zonas se calienten depósitos vecinales, suelos y paredes urbanos etc. por donde discurre la red de abastecimiento, determinando que el agua fría de esta red supere ampliamente los 20°C y se estimule así la proliferación de los gérmenes que en ella existan, y por otra parte, que debido al calor, asimismo se reduzca la temperatura de los depósitos de agua caliente de instituciones, hoteles y domicilios que acaban por ajustarse a cifras que son precisamente las que le resultan al germen de incubación. Si en cualquiera de estos depósitos hubiera sedimentos ricos en calcio, magnesio y/o detritus, se activarán, igualmente por esas temperaturas, las algas y amebas que llegan a ellos también a través de la red de abastecimiento, al superar la fase de filtrado, ó porque ésta se ha omitido, en la potabilización del agua comunitaria, formándose así la biomasa imprescindible para el desarrollo de legionelas.

Junto a todo lo anterior, las temperaturas veraniegas determinan a nivel comunitario una gran demanda de servicio de las instalaciones de refrigeración ambiental y de industrias de frío, en cuyos circuitos, por razones parecidas a las de los depósitos, el riesgo de acantonamiento y proliferación de legionelas es muy alto.

Conviene señalar que en los brotes, aunque se identifique como positivo un reservorio, se deben investigar simultáneamente distintos tramos y/o recodos de la red de agua potable así como todos los medios acuáticos naturales o artificiales del entorno, no solo los institucionales e industriales sino también los de comunidades domésticas, ya que, por lo antes dicho, pueden estar también contaminados y ser la causa de que en ocasiones el brote continúe a pesar de haberse controlado el foco inicial (9-19).

Reservorios de Legionelas (8)

Ambiente natural

Ríos.

Arroyos.

Lagos.

Aguas estancadas (charcos, pozos....).

Agua del mar.

Aguas termales (con condiciones para su crecimiento).

Fangos.

Terrenos húmedos.

Tierras de cultivo.

Jardines.

Tierra de macetas.

Aserrín de Pino, epífitos de árboles.

Ambiente comunitario

Depósitos (generales, de instituciones ó particulares).

Recodos ó fondos ciegos de tuberías.

Fuentes ornamentales.

Camiones cisterna.

Centros de lavado de coches.

Torres de refrigeración, condens.evapor.

Piscinas climatizadas, estufas húmedas.

Baños de remolino, Hidromasaje.

Duchas y grifos (agua caliente sobre todo).

Humidificadores clínicos e industriales.

Nebulizadores.

Cualquier punto de acantonamiento de agua.

MICROBIOLOGÍA Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

En la extensa familia Legionellaceae sus más de 40 especies presentan más de 50 serogrupos. En ella, *Legionella pneumophila* es responsable de casi el 90% de las infecciones que estos gérmenes pueden ocasionar, asimismo *Legionella pneumophila* incluye 14 serogrupos de los cuales los nombrados como 1, 4 y 6 son los más implicados (75%) en la infección humana, en éstos y en otros serogrupos existen subgrupos con variantes mayores y menores, tales como: Pontiac, Knoxville, Benidorm, Olda, Oxford/Camperdown, etc.

Las especies que con más frecuencia se aíslan en seres humanos ó en el ambiente son:

Especies de Legionela

en seres humanos

L. pneumophila
L. anisa
L. birminghamensis
L. bozemanii
L. cincinnatiensis
L. dumoffii
L. feeleeii
L. gormanii
L. hackeliae
L. jordanis
L. lansingensis
L. longbeachae
L. maceachernii
L. micdadei
L. sainthelensis
L. tucsonensis
L. wadsworthii

en el ambiente

L. adelaidensis
L. brunensis
L. cherrii
L. erythra
L. fairfieldensis
L. geestiana
L. gratiana
L. israelensis
L. jamestowniensis
L. londinensis

L. lytica
L. moravica
L. nautarum
L. oakridgensis
L. parisiensis
L. quarterirensis
L. quinlivanii
L. rubrilucens
L. santicrucis
L. shakespearei
L. spiritensis
L. steigerwaltii
L. waltersii
L. worsleiensis

Basado en (20-22)

Las distintas especies de legionelas son bacilos gramnegativos aerobios carentes de cápsula y no formadores de esporas, cuya morfología cambia a cocobacilos delgados en las muestras clínicas y a bacilos filamentosos cuando proceden de cultivos, en dichos casos, presentan de 0,3 a 0,9 µm de ancho y de 1,5 a 2 µm de longitud pudiendo llegar a 20 µm en algunos cultivos.

Salvo *L.oakridgensis*, *L.nautarum* y *L. londinensis* que son inmóviles, todas las demás especies poseen flagelos polares y subpolares que les permiten suficiente movilidad. Se tiñen mal, y para visualizarlas se necesita la técnica de Giménez, la de Dieterle o la inmunofluorescencia directa. En esta última, anticuerpos monoclonales (específicos de especie) ó policlonales marcados con fluoresceína se fijarán a los antígenos de las distintas especies de legionelas, cuya estructura genética se estudia por electroforesis enzimática multilocus, empleándose para la tipificación sondas de DNA y PCR (reacción en cadena de la polimerasa) que permite rastrear en las muestras la presencia del germen e identificarlo.

La mayoría de las especies de Legionela son débilmente positivas para la catalasa y peroxidasa, mientras que la hidrólisis del hipurato de sodio es positiva casi solamente para la Legionela pneumophila.

En cuanto a su cultivo, todas las especies son nutricionalmente muy exigentes lo cual contrasta con su fácil crecimiento en el ambiente natural aunque en él, como ya se ha dicho, necesita la simbiosis con otros microorganismos. Los medios deben ser selectivos, para evitar su habitual inhibición en presencia de otros gérmenes, y estar enriquecidos con L-cisteína y sales de hierro, como es el caso del BCYE- α (buffered charcoal yeast extract -alfa ketoglutaric acid) en el que tras 4 a 7 días de incubación a 35°-37°C, con aporte de humedad, se muestran las correspondientes colonias grisáceas y brillantes.

La pared de estas bacterias contiene una proporción muy elevada de ácidos grasos de cadena ramificada y no ramificada cuyo perfil cromatográfico es útil para su identificación, asimismo en su membrana abundan proteínas y lipopolisacáridos determinantes del antígeno soluble de superficie el cual permite la detección del germen en las muestras por inmunofluorescencia directa, así como la prueba de aglutinación, y la elaboración de anticuerpos, frente a dicho antígeno, en las personas infectadas; los anticuerpos se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (23-28).

A propósito de la composición y reconocimiento antigénico, en una investigación que próximamente publicaremos hemos comprobado que al someter experimentalmente la *Legionella pneumophila* a distintas aguas mineromedicinales se modifica la expresión inmunofluorescente de dicho antígeno, posiblemente por una reacción de "stress bacteriano", lo cual informa que, a diferencia del agua ordinaria, las mineromedicinales parecen afectar al germen ya que alteran esta expresión de su inmunofluorescencia (29).

Las formas de llegada o transmisión de la *Legionella* desde sus fuentes/reservorios hasta el ser humano son fundamentalmente -aerosolización, aspiración e instilación-.

No se ha comunicado que la enfermedad se transmita persona-persona, es decir, los enfermos de legionelosis no constituyen fuentes de contagio de esta enfermedad para otras personas, no detectándose casos entre los familiares de los afectados solo por el contacto con ellos.

En lo que se refiere a la -aerosolización-, es el aire quien va a dispersar las microgotas que contienen al germen y que con menos de 5 μ m penetran y contactan ampliamente con las paredes de las vías respiratorias llegando con facilidad hasta los

alveolos pulmonares, esto último es seguro si alcanzan un tamaño inferior a 0,5 μ m (verdadero aerosol).

Cuando en los procesos industriales tienen lugar pulverizaciones, aunque en este caso las gotas sean más gruesas y al no permanecer casi en el aire no se difundan, se pueden formar también aerosoles a causa de aumentos de la presión en el circuito y/o por obstrucción de los poros para la pulverización, esto explicaría la aerosolización y difusión de las legionelas que hubieran alcanzado, distribuidas por la red de abastecimiento, las bandejas u otros puntos de las torres de refrigeración o de los condensadores evaporativos tal y como se muestra en sus esquemas (ver anexos).

En las instalaciones hidroterápicas los aparatos de pulverización, los nebulizadores de uso individual, ó colectivo en estancias pequeñas donde se alcance la saturación, la presión del agua y/o la obstrucción de los poros de las duchas, las duchas filiformes, así como los hidromasajes, entre otros puntos, podrían jugar el mismo papel que en la industria si en dicha agua hubiera legionelas.

En la transmisión por -aspiración- cabe considerar la aspiración de agua contaminada por legionela y la autoaspiración de secreciones orofaríngeas colonizadas por este germen. En el primer caso estamos cuando, por inmersión accidental ó baño en aguas así contaminadas, la aspiramos al tracto respiratorio lo cual fácilmente puede condicionar la infección. En cuanto a la "autoaspiración de secreciones nasofaríngeas colonizadas con legionela" distintos autores la proponen como una posibilidad teórica no bien documentada, pero probablemente como "el mayor modo de transmisión". En este sentido pensamos que así sería posible explicar que no todas las personas que inhalan aerosoles contaminados contraigan la enfermedad (y sí quienes se autoaspiran), aún con parecidas o iguales circunstancias de riesgo y susceptibilidad a la infección (tabaquismo, EPOC, etc.) (30-38).

Asimismo se explicarían los llamados casos esporádicos o aislados de legionelosis, los cuales en un momento dado quedaron colonizados, a partir también de aerosoles ambientales con legionela, ó por instilación, y una autoaspiración, quizá por apeas durante el sueño, por cirugía con anestesia, ó tras recibir un tratamiento capaz de fluidificar sus secreciones, determina la aparición en ellos de la enfermedad. Esto último podría justificar que a un tratamiento termal con efecto fluidificante a nivel

respiratorio, le siga la aparición de una legionelosis en una persona previamente colonizada, explicándose así también que la legionelosis relacionada hasta ahora con los balnearios hayan sido casos esporádicos y no brotes epidémicos al deberse a una posible autoaspiración y NO a que estuviera el agua contaminada, tal y como se ha comprobado en la casi totalidad de las aguas termales estudiadas tras detectarse el caso.

La -instilación- sería el aporte directo de la legionela a las vías respiratorias por medio de lavados nasofaríngeos y de sondas nasogástricas, intubaciones endotraqueales, pulverizaciones, nebulizaciones, aerosolización, etc., con aguas que contengan al germen. Esta transmisión determina la llamada legionelosis nosocomial que además de por estas prácticas, realizadas con agua contaminada cuando así lo están sus depósitos y/o su red de distribución, puede deberse a aerosolización del aire desde dicha red y/o desde los sistemas de acondicionamiento hospitalarios (39-43). Los balnearios y otros medios, donde se ofrecen tratamientos de vías respiratorias, serían puntos de riesgo de instilación de legionelas si tuvieran condiciones para ser reservorio, circunstancia que habrán de vigilar.

PATOGENIA Y SUSCEPTIBILIDAD

La legionela puede alcanzar el pulmón a partir de los tres mecanismos ya descritos ó por diseminación desde un foco de infección extrapulmonar. Salvo en este último caso, el germen es retenido inicialmente por el moco y cilios del aparato respiratorio; cuando supera esta barrera, hecho que suele facilitar el tabaquismo u otra patología capaz de deteriorarla, se pone en marcha la inmunidad mediada por células que es el principal mecanismo de defensa del huésped frente a esta infección. En el caso de la *Legionella pneumophila*, y en algunas otras especies, se conoce un determinante de patogenicidad que es una proteína de superficie de 24 kDa que por su efecto potenciador de la infectividad al macrófago se denomina MIP, la cual es también capaz de inhibir la actividad de la proteína-quinasa C. Otras moléculas del germen potencialmente implicadas en su capacidad patogénica son una proteína con propiedades de metaloproteasa, una legiolisina con actividad hemolítica, una fosfolipasa C y el lipopolisacárido el cual se relaciona con cierta actividad endotóxica.

La presencia de legionelas en el pulmón va seguida de una intensa proliferación linfomonocitaria e hipersensibilidad retardada con presencia de

citocinas. Estos gérmenes son patógenos intracelulares facultativos del sistema monocito-macrófago, su fagocitosis tiene lugar sobre todo a nivel alveolar, está mediada casi siempre por receptores de los monocitos para el complemento y facilitada por la presencia de opsoninas específicas.

Una vez fagocitadas, las legionelas se instalan en un fagosoma que no se fusiona con los lisosomas y, como consecuencia, no llega a ser acidificado. No obstante, algunos de estos gérmenes son destruidos aunque la mayoría sobrevive y prolifera haciendo estallar el macrófago, que así libera multitud de legionelas hijas que serán fagocitadas por nuevos macrófagos para reiterar el ciclo, tal y como ocurre en el ambiente natural cuando este microorganismo parasita las amebas.

El papel de la inmunidad humoral y de los neutrófilos (aunque ventajosamente en ellos la legionela no se multiplica) no se conoce bien y parece muy secundario, tal es así que la legionelosis es mucho más frecuente entre personas transplantadas ó tratadas con corticoides u otros inmunosupresores celulares que en personas con neutropenias y/o alteraciones de las inmunoglobulinas. Sin embargo la formación de anticuerpos específicos frente al germen demuestra la reactividad de este sistema humoral aunque dichos anticuerpos no incrementen la lisis microbiana inducida por el complemento ni tampoco inhiban su multiplicación, siendo por esto necesario el tratamiento antibiótico para que cese la enfermedad. No obstante, es preciso decir que los anticuerpos elaborados por animales sometidos a infección impiden la enfermedad cuando se reinoculan.

Junto a las condiciones de mayor susceptibilidad a la legionelosis, antes referidas, en relación con el tabaquismo, alcoholismo, patología respiratoria crónica, etc., la realidad inmunitaria de la patogenia de esta enfermedad debe tenerse muy en cuenta en la consulta thermal, ya que muchos pacientes son diabéticos y/o acuden con tratamientos, para asma, alergias, artritis reumatoide y otros procesos inflamatorios, que afectan a la inmunidad celular. En estos casos, ante un síndrome febril sugerente, y aún sin él, y por lo ya dicho, sobre la posibilidad de autoaspiración de secreciones orofaríngeas fluidificadas por el tratamiento thermal, debemos estar con más alerta aún, si cabe, que con todos los demás pacientes para hacer diagnóstico precoz de legionelosis, tal y como veremos, e iniciar el tratamiento que, según sea la evolución, puede ser ambulatorio.

Por todo lo anterior es exigible que cualquier

tratamiento termal, aún por breve que sea, deje que ser orientado por profanos, si así sucediera, y se prescriba tras la correspondiente consulta facultativa especializada.

En cuanto a la edad y el sexo como factores de susceptibilidad, suele ser más frecuente en varones, con los ya citados factores de riesgo, que en mujeres, y más entre 40 y 70 años, siendo rara en niños y jóvenes que no sufran inmunodepresión.

Viajar a zonas hiperendémicas distribuidas en diversas partes del mundo (son las zonas cálidas con aguas superficiales sometidas a estiaje, zonas pantanosas, etc.) supone adquirir la enfermedad con relativa facilidad; en estas zonas un alto porcentaje de personas sanas, sin haber sufrido la enfermedad clínica, presenta elevación del título de anticuerpos lo que sugiere una exposición continua a la bacteria (44-52).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Las dos manifestaciones clínicas principales de la legionelosis se relacionan con la especie y aún con el serogrupo del germen infectante, tales son:

- La forma pulmonar ó Enfermedad de los Legionarios que se expresa con neumonía y está causada sobre todo por la *Legionella pneumophila* serogrupo 1.
- La Fiebre de Pontiac que es un proceso sin neumonía, autolimitado y benigno producido por la *Legionella pneumophila* serogrupo 1 y 6 así como por las *L. freeii*, *L. micdadei* y *L. anisa*.

De dichas formas cabe destacar, como síntomas y signos fácilmente apreciables a nivel ambulatorio, que en la neumonía por legionela, con periodo de incubación de 2 a 10 días, junto al malestar general con anorexia, astenia, artromialgias, etc., hay hipertermia (38 a 40°C) que suele acompañarse de bradicardia relativa sobre todo en personas mayores, escasa irritación de vías respiratorias altas y tos poco productiva en contraste con un llamativo dolor torácico pleurítico o no pleurítico que puede interpretarse como de embolia pulmonar cuando hay hemoptisis, y acompañarse en muchos casos de disnea. Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas también se unen a los síntomas torácicos, siendo la cefalea lo mas frecuente a nivel neurológico donde los síntomas pueden ser desde confusión hasta encefalopatías.

A partir de la neumonía y por diseminación pueden existir manifestaciones extrapulmonares, encontrándose el germen en sangre, en ganglios linfáticos, bazo, hígado y riñones, y en cuadros de sinusitis, peritonitis, pancreatitis, y celulitis en inmunodeprimidos.

Otras formas de legionelosis extrapulmonar que pueden expresarse como endocarditis, miocarditis y pericarditis en muchos casos no están relacionadas con neumonía sino con lavados realizados con agua contaminada en actos quirúrgicos, drenajes mediastínicos, etc.

En cuanto a la Fiebre de Pontiac, su periodo de incubación es de 24 a 48 horas se presenta como un cuadro gripal en el que junto a la fiebre con escalofríos hay artromialgias y irritación digestiva. Se resuelve tras 2 a 5 días sin tratamiento, en el laboratorio se demuestra ligera leucocitosis con neutrofilia así como elevación de anticuerpos frente a legionela que permitirán el diagnóstico.

Se considera otra expresión clínica a la forma paucisintomática ó subclínica que se reconoce por la existencia de un nivel alto de anticuerpos frente a legionela sin registro de síntomas; este tipo de hallazgo no es solo frecuente en personas de zonas endémicas sino en general, oscilando de 0,1 a 26% la seroprevalencia en estudios de población.

De todas las formas clínicas interesa especialmente por su evolución diagnosticar precozmente la Enfermedad del Legionario. En el ambiente balneario, una vez que se sospecha por los síntomas y los factores de susceptibilidad esta legionelosis, cabe proceder para confirmarla a la determinación del antígeno soluble de legionela *pneumophila* serogrupo 1 en la orina (AUL) pues a partir del tercer día de la fiebre ya es detectable pudiendo permanecer positiva, una vez superada la enfermedad, hasta un año, posiblemente debido a la permanencia de pequeñas cantidades de legionelas acantonadas en las células que parasita. La prueba es sencilla y rápida, presenta una elevada especificidad y su sensibilidad es solo inmediatamente inferior a la del cultivo de la bacteria a partir de muestras clínicas del enfermo.

En la actualidad existen varios sistemas para determinar el AUL tales como:

- Binax (*Legionella Urinary Antigen*, Binax, Portland, USA)
- Biotest (Biotest AG, Dreieich, Germany)

- Bartels (Bartels EIA Legionella Urinary Antigen. Intracel. Issaquah, Washington EE.UU)

Recientemente se ha desarrollado, y ya está disponible en el mercado, una prueba inmunocromatográfica rápida llamada -Binax Now Legionella Urinary Antigen- distribuida por Leti que detecta el antígeno soluble de Legionella pneumophila serogrupo 1, habiéndose demostrado que es útil tanto en los casos esporádicos como en los brotes, y que la sensibilidad (capacidad de detectar individuos enfermos) y especificidad (capacidad de detectar individuos sanos) de la prueba (ambas del 95%) son similares a las obtenidas por enzoinmunoanálisis (ELISA) con una correlación del 98,1%.

Consideramos que la capacidad diagnóstica de esta prueba y su sencillez la hacen especialmente útil en el ambiente balneario pues, frente a un resultado positivo y en presencia de síntomas sugerentes de neumonía, es posible instaurar rápidamente el tratamiento al enfermo impidiendo el avance de la infección hasta consultar al internista si es necesario. Por otra parte puede utilizarse para hacer un control de enfermedad subclínica en el personal empleado y de su negatividad podría interpretarse, si hubiera ausencia también de anticuerpos frente a legionela en dicho personal, que no hay exposición continua al germen, o al menos en el nivel necesario para determinar siquiera infección subclínica en el ambiente balneario, circunstancia que no obstante habría que demostrar haciendo simultáneamente pruebas de rastreo de la legionela en el agua. Esto último también es posible *in situ* por medio Equate (de Binax, Leti), otra prueba de inmunoensayo rápido y fácil de realizar con notable sensibilidad y especificidad analítica capaz de detectar un mínimo de 70 UFC/ml (Unidades Formadoras de Colonias/ml de legionella pneumophila en el agua problema), se admite que el riesgo de infección es bajo para personas no inmunodeprimidas si la concentración del germen es inferior a 10^3 UFC/l (53).

No hemos encontrado estudios que utilicen la antigenuria de legionella sin síntomas de neumonía como prueba de que ha habido exposición subclínica a la bacteria, y/o colonización nasofaríngea, ya que todos se basan en el nivel de anticuerpos séricos, sin embargo sí los hemos encontrado sobre antigenuria de neumococos y colonización nasofaríngea de neumococos también sin síntomas de enfermedad, los cuales afirman efectivamente que

dicha colonización nasofaríngea por neumococos, aún sin síntomas, puede detectarse por su antigenuria correspondiente (54).

Y abundando en lo anterior, habida cuenta que en la patogenia de la legionelosis y lógicamente también en su forma subclínica se acepta que hay una primera fase de colonización nasofaríngea, en los balnearios podríamos utilizar la antigenuria de legionella para detectar también dicha colonización pues aunque en ella no haya fiebre, el contacto permanente con la bacteria es posible que determine positividad en el test así como determina la aparición de anticuerpos séricos, todo lo cual podría ser investigado con facilidad en pacientes/usuarios y en el personal empleado, en éstos últimos no solo como medida indirecta de la presencia del germen en el ambiente balneario (aún considerando otras exposiciones) sino como una prueba más en el examen de salud anual y para hacer tratamiento de la posible colonización y evitar así una potencial autoaspiración.

En síntesis, es posible hacer el diagnóstico de neumonía por legionella en los balnearios añadiendo a la sospecha clínica la determinación de antigenuria frente al germen y simultáneamente conocer si aquel está presente en el agua lo que nos permitirá controlar la situación y el potencial brote.

Ya en medios clínicos la búsqueda de anticuerpos séricos por Inmunofluorescencia Indirecta (IFA) en los enfermos confirmará el cuadro. Se deben determinar tanto en la fase aguda como en la convalecencia necesiándose de 4 a 12 semanas para la seroconversión que, no obstante, algunos enfermos nunca presentan. En la infección reciente los títulos de anticuerpos aumenta en unas 4 veces alcanzando 1:128; un aumento aislado con cifras de 1:256, ó mas, sugiere infección en condiciones de brote epidémico por alta exposición al germen, aunque si esta última cifra aparece de entrada en un caso esporádico de neumonía podría no deberse a la infección en curso sino a exposiciones anteriores ó a colonización ya que ese título alto también se ha encontrado en personas sanas.

Se completaría el diagnóstico en dichos medios clínicos según la evolución del caso, con el aislamiento, cultivo e identificación por Inmunofluorescencia directa de la legionella en muestras del paciente así como en muestras del agua del entorno lo que permitirá identificar el foco si coinciden los antígenos de ambas muestras (55-74).

TRATAMIENTO

Por lo que se refiere al tratamiento, la sensibilidad de las legionelas a los antibióticos se estudia *in vitro* así como en modelos de infección celular y animal. Al ser estos gérmenes patógenos intracelulares, han mostrado mayor eficacia aquellos antibióticos, a los que siendo sensibles *in vitro*, se acumulan preferentemente en los macrófagos, tales como -macrólidos, fluoroquinolonas, rifampicina, cotrimoxazol y tetraciclinas-.

En el brote que afectó a los legionarios en 1976 los casos tratados con eritromicina y tetraciclina evolucionaron mejor que los tratados con otros antibióticos. En la actualidad los nuevos macrólidos (en especial la azitromicina) y las quinolonas han desplazado a la eritromicina ya que ésta alcanza peor concentración a nivel intracelular, en las secreciones respiratorias y en el tejido pulmonar, requiere asimismo mayor dosificación y gran volumen líquido en su administración, y provoca ototoxicidad sintomática además de efectos secundarios gastrointestinales.

Por otra parte las quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, pefloxacino, gemifloxacino y moxifloxacino) superan a los macrólidos frente a *Legionella* en todos los modelos de sensibilidad, y asimismo en

numerosos casos de neumonía por *Legionella pneumophila*. En las personas tratadas con inmunosupresores como ciclosporina y tacrólimo, si sufren legionelosis, las quinolonas, la azitromicina y la rifampicina son los antibióticos de elección ya que los demás interaccionan con dichos inmunosupresores. En cualquier tipo de paciente con neumonía grave por legionela se recomienda como tratamiento inicial, la combinación de rifampicina con un macrólido o una quinolona administrados por vía intravenosa hasta la mejoría clínica (en general 3 a 5 días), luego por vía oral hasta completar unas dos semanas, aún ya sin síntomas, que se ampliarán a tres semanas en inmunocomprometidos y/o en edad avanzada. Los fármacos alternativos son la tetraciclina y sus homólogos doxiciclina y minociclina. En cuanto a trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem y clindamicina se han publicado buenos y malos resultados.

En pacientes con buen estado general previo a la infección y sintomatología leve ó inicial de la enfermedad, el tratamiento puede ser oral y opinamos que esto mismo sería lo recomendable en personas que no habiendo presentado clínica de infección muestren antigenuria positiva, a la vez que se procede a investigar y tratar el medio en el que habitan para eliminar sus reservorios de legionelas (75-78).

Tratamiento antibiótico en la infección por *Legionella*

Agente microbiano	Dosis, mg	Vía	Frecuencia
Azitromicina	500	Oral, I-V	Cada 24 horas
Claritromicina	500	Oral, I-V	Cada 12 horas
Roxitromicina	300	Oral	Cada 12 horas
Eritromicina (sustituidos)	1000 (1 g)	I-V	Cada 6 horas
Idem por macrólidos)	500	Oral	Cada 6 horas
Ciprofloxacino	400	I-V	Cada 8 horas
Idem	750	Oral	Cada 12 horas
Levofloxacino	500(doble al inicio)	Oral, I-V	Cada 24 horas
Ofloxacino	400	Oral, I-V	Cada 12 horas
Doxiciclina	100 (doble al inicio)	Oral, I-V	Cada 12 horas
Minociclina	100(doble al inicio)	Oral, I-V	Cada 12 horas
Tetraciclina	500	Oral, I-V	Cada 6 horas
Trimetoprimasulfametoxazol	160/800	I-V	Cada 8 horas
	160/800	Oral,	Cada 12 horas
Rifampicina	300-600	Oral, I-V	Cada 12 horas

Tomado de (79)

La claritromicina Intra-Venosa está aún en fase de investigación en BE.UU.

PREVENCIÓN

Aunque eliminar las legionelas del ambiente natural y comunitario es un objetivo difícil de alcanzar, al menos debemos evitar las condiciones que les permiten proliferar hasta llegar a dosis que ocasionen colonización y/o infección clínica, en cuyo caso, deberemos contar con recursos para el inmediato diagnóstico.

La prevención primaria de la legionelosis tiene por objeto disminuir su incidencia, es decir, el número de casos nuevos de enfermedad que se registren en la población susceptible en un tiempo de observación. La misión de la prevención secundaria es proceder al diagnóstico precoz y al inmediato tratamiento a fin de disminuir la letalidad, o sea, el número de fallecidos entre los enfermos. En las primeras epidemias la letalidad estuvo cerca del 20%, actualmente las estrategias de prevención secundaria van logrando su descenso y la letalidad oscila de un 8 a un 15% en general.

Para conocer la incidencia real de una enfermedad es necesario que ésta sea de declaración obligatoria y que efectivamente se cuente con que los sanitarios se planteen su diagnóstico y la declaren. El mayor conocimiento general de la incidencia de la legionelosis es consecuencia de una mayor presencia del germen en el ambiente, por las razones ya vistas, y de la progresiva concienciación y empleo de recursos para su diagnóstico como actitud clínica y a instancias oficiales.

La incidencia media de neumonía por *Legionella pneumophila* en los países europeos fue de 0,54/100.000 habitantes en 1999 siendo la de España ese mismo año de 0,77/100.000 habitantes, todo lo cual contrasta con los 3,5/100.000 publicados para ese periodo por Cataluña, lo cual es debido a que desde 1987 es allí de declaración obligatoria, y a que proceden a la determinación sistemática del antígeno urinario de *legionella pneumophila* a los casos que presentan neumonía adquirida en la comunidad, lo que permite un mejor diagnóstico de la frecuencia real de la legionelosis en aquel medio.

En España, la notificación de enfermedades infecciosas para conocer su incidencia y planificar su control comenzó en 1901. En la actualidad el R.D.2210/1995 de 28 de Diciembre, que entró en vigor el 1 de Julio de 1996, crea la Red de Vigilancia Epidemiológica como respuesta de nuestro país a lo que se contempla en la Resolución

del Consejo y de los Ministros de Sanidad de los Estados Miembros nº 92/C326/01 de 13 de Noviembre de 1992 y de la Directiva 92/117/CEE del Consejo de 17 de Diciembre de 1992.

El Capítulo II que se refiere al Sistema Básico de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica incluye, en su Sección 1ª sobre Declaración Obligatoria de Enfermedades, el anexo I en el cual figura la Legionelosis en el nº 14 de la lista. Asimismo en la Sección 2ª sobre situaciones epidémicas y brotes, el apartado C del anexo II obliga a declarar, al nivel correspondiente de la Red, los casos de legionelosis de forma semanal y acompañados de datos epidemiológicos básicos (característica de persona, lugar y tiempo de ocurrencia). Los niveles de la Red son los del Sistema Nacional de Salud.

Con todo lo anterior, y según la revisión de 1998, la Red de Vigilancia Epidemiológica considera para la prevención y control la Legionelosis los siguientes apartados:

- Definición Clínica a partir de los síntomas que determine si es Enfermedad del Legionario ó Fiebre de Pontiac.
- Diagnóstico de Laboratorio basado en el aislamiento del germen en muestras clínicas, seroconversión frente a *Legionella pneumophila*, demostración de su antígeno en la orina de los afectados.
- Clasificación de los casos como Sospechoso/ Probable cuando cumple la definición clínica y/o es positivo en algunas de las siguientes pruebas presuntivas:
 - Título de anticuerpos frente a *L. pneumophila* SG1 >256 en fase convaleciente.
 - Seroconversión con aumento en 4 veces ó más del título de anticuerpos a un mínimo de 128 frente a cualquier *legionella* distinta de la *Legionella pneumophila* SG1 en sueros de la fase aguda y convaleciente.
 - Inmunofluorescencia directa positiva en muestras clínicas frente a cualquier tipo de *legionella*.
- Clasificación de los casos como Confirmados cuando se correspondan con la definición clínica y la confirmación de laboratorio.

- Notificación urgente cuando se detecte un brote e informe complementario a los tres meses de su finalización.
- Aplicación de medidas como el adecuado diseño, instalación y mantenimiento de las instalaciones de agua de los edificios; que el agua fría no supere 20°C y la caliente no baje de 50°C. Evitar el estancamiento del agua y la presencia de lodos y/o materia orgánica en las instalaciones, proceder a su limpieza periódica y a la cloración tanto en depósitos, como en torres de refrigeración y otros circuitos de frío.
- Tratamiento precoz de los pacientes para reducir la letalidad. Registro de datos epidemiológicos básicos, alerta sobre los casos semejantes y búsqueda del posible foco. La existencia de un único caso supuestamente asociado a un edificio

No Justifica, en principio, la adopción de medidas especiales, salvo la vigilancia y búsqueda de casos adicionales. Cuando un único caso es asociado a un hospital (infección nosocomial), sí estará justificada la adopción de medidas.

Los balnearios dan un Servicio de Recuperación de la Salud así como de Protección y Promoción de la misma y están contemplados como Centros Sanitarios al contar con personal facultativo. No son hospitales, aunque podrían considerarse hospitales de día, y como consecuencia, ante la aparición en ellos de un único caso de legionelosis, no parece procedente aplicar la norma que rige para los hospitales ya que los usuarios de los establecimientos termal tienen acceso diario y salida libre pudiendo haber adquirido la infección de un foco comunitario ó ser debida a autoaspiración según lo ya visto.

En los centros termal podremos responder a las exigencias de la red nacional de vigilancia epidemiológica y a su vez al R.D. 909/2001 de 27 de Julio para la prevención y control de la legionelosis siempre que logremos conciliarlas con las peculiaridades de las distintas aguas mineromedicinales y entornos balnearios, para ello cabe defender que los médicos hidrólogos añadan a sus actividades el protocolo que sigue:

- 1) Búsqueda de la presencia de *Legionella pneumophila* en el ambiente termal:

- Estudio de los planos actualizados de las instalaciones y red de distribución del agua desde el manantial hasta los puntos de uso, así como de la red de agua potable, si estuviera intercalada, para valorar y corregir, si fuera posible, los puntos de riesgo de estancamiento del agua y potencial existencia de biomasa algas/amebas/ legionelas.
- Prueba para la detección rápida mediante test de la *Legionella pneumophila* en el agua fría y caliente de depósitos y distintos puntos de ambas redes, en el agua que surte los equipos de terapia respiratoria e hidromasaje, en el raspado de alcachofas de duchas, etc. La prueba cabe realizarla cada una ó dos semanas alternando los distintos puntos críticos. Clorometría simultánea de la red de agua otable (con clorómetro de campo).

Si alguna de estas pruebas saliera positiva se procederá al drenaje del agua estancada, así como a la limpieza a presión de los depósitos y de la red y/ó instalaciones termal, con este arrastre será posible eliminar totalmente la biomasa y con ello las amebas, que además de resistir al cloro pueden estar cargadas de legionelas, no obstante, la hipercoloración intensiva en el drenaje de barrido ó el sobrecalentamiento del agua de 60 a 77° C durante 30' hasta conseguir la negativización, será imprescindible para combatir la presencia de las legionelas libres.

Por todo lo dicho, un examen de laboratorio que cada cierto tiempo valore la presencia ó no de algas y amebas en el agua termal, complementará al test de detección de *legionella pneumophila* y nos ayudará a sistematizar el ritmo de limpieza e hipercoloración de barrido según sea la realidad de cada centro. No obstante, y aunque preventivamente ejecutemos estas prácticas, recordemos que la biomasa en la que se multiplica la *legionella* es de agua dulce siendo preciso estudiar si la flora microbiana específica de las aguas mineromedicinales (80) permite también ó no la multiplicación de la *legionella* y a ello se deben los casos de legionelosis de los balnearios, o se deben a la contaminación de su red de agua dulce o de otras instalaciones como ya hemos dicho.

Para evitar la formación/acúmulo en la red y en los depósitos si existe biomasa específica, un recurso eficaz es la filtración del agua del manantial

y/o de la red, antes de su distribución, a través de filtros de arena como los que se emplean en la potabilización de muchas aguas de abastecimiento (las que prescinden de la filtración ofrecen mas riesgo de presencia de algas/amebas/legionela aunque estén cloradas). Consideramos que la utilización de estos lechos de arena, en cuya superficie quedan retenidos tanto algas como protozoos y sus quistes, así como otros microorganismos, son un recurso apreciable sin el impacto ambiental que tiene el cloro, que aunque se recomienda, su uso debe restringirse a momentos puntuales y de ninguna manera "para clorar el manantial" hecho que, además del impacto y riesgo carcinogénico, desnaturalizaría la condición mineromedicinal del agua.

La instalación de esterilizadores de radiación ultravioleta no solo en las entradas y/o salidas de los depósitos sino sobre todo en la sección de tuberías periféricas o en los puntos de uso, es otra medida útil ya que estos aparatos pueden manejar flujos incluso por encima de -1.893 l/m- y su eficacia para eliminar la *Legionella pneumophila* ha sido demostrada *in vitro* e *in vivo*. Por otra parte, una vitrina con lámparas de ultravioleta es un recurso capaz de eliminar dicho germen del material desmontable de los equipos, mascarillas, cánulas etc.

En cuanto al ozono, se ha demostrado su utilidad *in vitro* y aunque su acción es mas rápida que la de otros desinfectantes, no es duradera y no permite seguridad de uso en la red de distribución del agua. La ionización por metales cobre-plata exige una monitorización rutinaria de los niveles de iones mediante absorción atómica y como ocurre con el cloro, puede afectar en principio el equilibrio mine-romedicinal.

La limpieza e higiene general de las distintas estancias de los centros debe estar asegurada a diario y para ella se debe emplear soluciones de lejía comercial.

Las piscinas de uso común deben presentar la calidad microbiológica exigible, para ello se vigilará el cumplimiento de las normas generales de higiene individual de los usuarios a la vez que la higiene de la propia piscina y de sus anexos. Igualmente se asegurará, mejor que el reciclado, la renovación total, ó al menos parcial, del agua con la mayor frecuencia posible para no tener que emplear desinfectantes y que ésta tenga también calidad química. El empleo del cloro altera esta calidad química en todas las aguas y de forma muy notable, en las aguas carbogaseosas, sulfuradas y ferrugi-

nosas especialmente. Consideramos que el cloro debe utilizarse para limpieza de barrido en las tuberías de abastecimiento y drenaje de las piscinas, con la periodicidad adecuada a la realidad que se valore en cada centro, lo cual deberá admitirlo la ley general al respecto, y no para tratar el agua, cuya filtración previa a su distribución a través de la red del centro termal, hará mínimo el riesgo de legionelosis (80-107).

2) Diagnóstico precoz de neumonía por *Legionella pneumophila* :

- Valoración de los síndromes febriles y cuadros artromiálgicos entre otros síntomas y realización del test de antigenuria para confirmar la sospecha clínica.
- Tratamiento precoz según lo ya dicho en personas que no presenten gravedad y tengan buen estado general, si no fuera así el tratamiento deberá ser hospitalario.

3) Detección precoz de la colonización orofaríngea por *Legionella pneumophila*:

- En personas con factores de riesgo para la legionelosis cabe realizar el test de antigenuria para aplicarles tratamiento preventivo de la autoaspiración que podría facilitarse con el tratamiento termal capaz de fluidificar las secreciones.
- El test de antigenuria realizado anualmente al personal empleado permitiría también un tratamiento preventivo de la autoaspiración siendo además una medida indirecta de la presencia/ausencia de la legionela en el ambiente balneario.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, debemos destacar que la posibilidad de que el médico realice estas pruebas diagnósticas en el balneario, permitirá que estos establecimientos no tengan que estar solo a expensas del diagnóstico e informes que los hospitales y laboratorios sanitarios puedan emitir, y asimismo que dejen de ser lugares de sospecha o de riesgo no objetivados para convertirse en centros capaces de contribuir a un mejor conocimiento y eficaz prevención de la legionelosis. Igualmente el desarrollo de nuevos estudios de hidrología médica relacionados con este importante tema, como los que ya se vienen realizando para demostrar los supuestos lógicos que aquí planteamos, facilitará esta contribución.

ANEXOS

I.- Tabla resumen de métodos generales de desinfección de Legionella

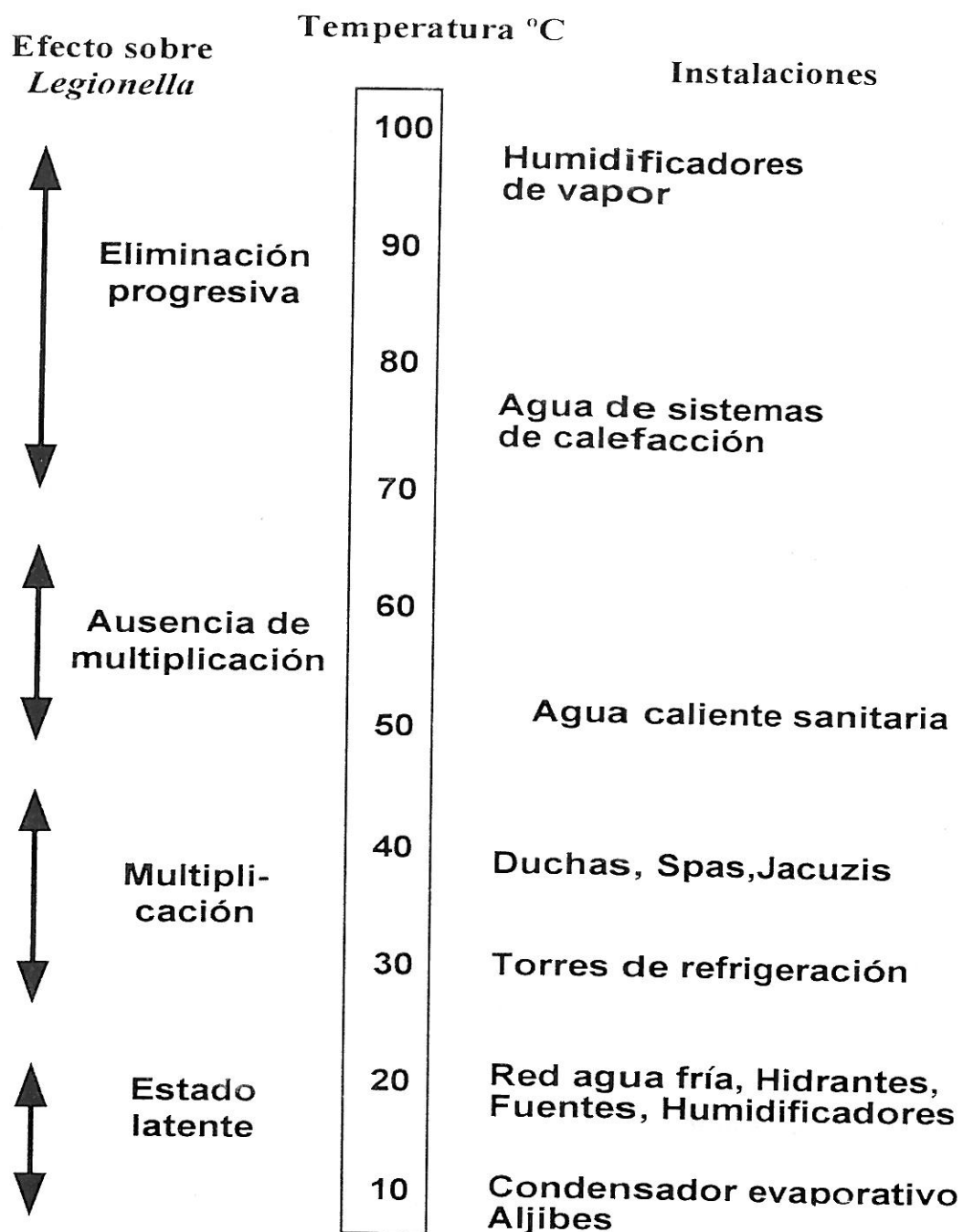
Método	Facilidad de instalación/ aplicación	Costo	Mantenimiento	Efectividad a corto plazo	Efectividad a largo plazo	Desventajas
Hipercloración	Difícil	Alto	Normal	Bueno	Variable	Corrosión del sistema Bioproductos carcinogénicos
Erradicación termal	Fácil	Bajo	Fácil	Bueno	Se mantiene con temperatura de más de 60°C	Recolonización a temperatura más baja Escaldadura potencial
Calentadores instantáneos	Difícil	Moderado	Difícil	Demostrado	Variable	Para obtener la máxima eficacia se requiere su instalación en el sistema original del nuevo edificio
Ozonización	Difícil	Alto	Difícil	Demostrado	Variable	El ozono se descompone rápidamente Corrosión
Irradiación UV	Adecuado	Moderado	Difícil	Bueno	Adecuado	Incrustaciones en las lámparas. Requiere personal especializado
Ionización por metales	Adecuado	Moderado	Normal	Demostrado	Demostrado	Iones metálicos se añaden al agua de beber

Tomado de (108)

II.- Esquemas tomados de la Guía para la Prevención y Control de la Legionelosis

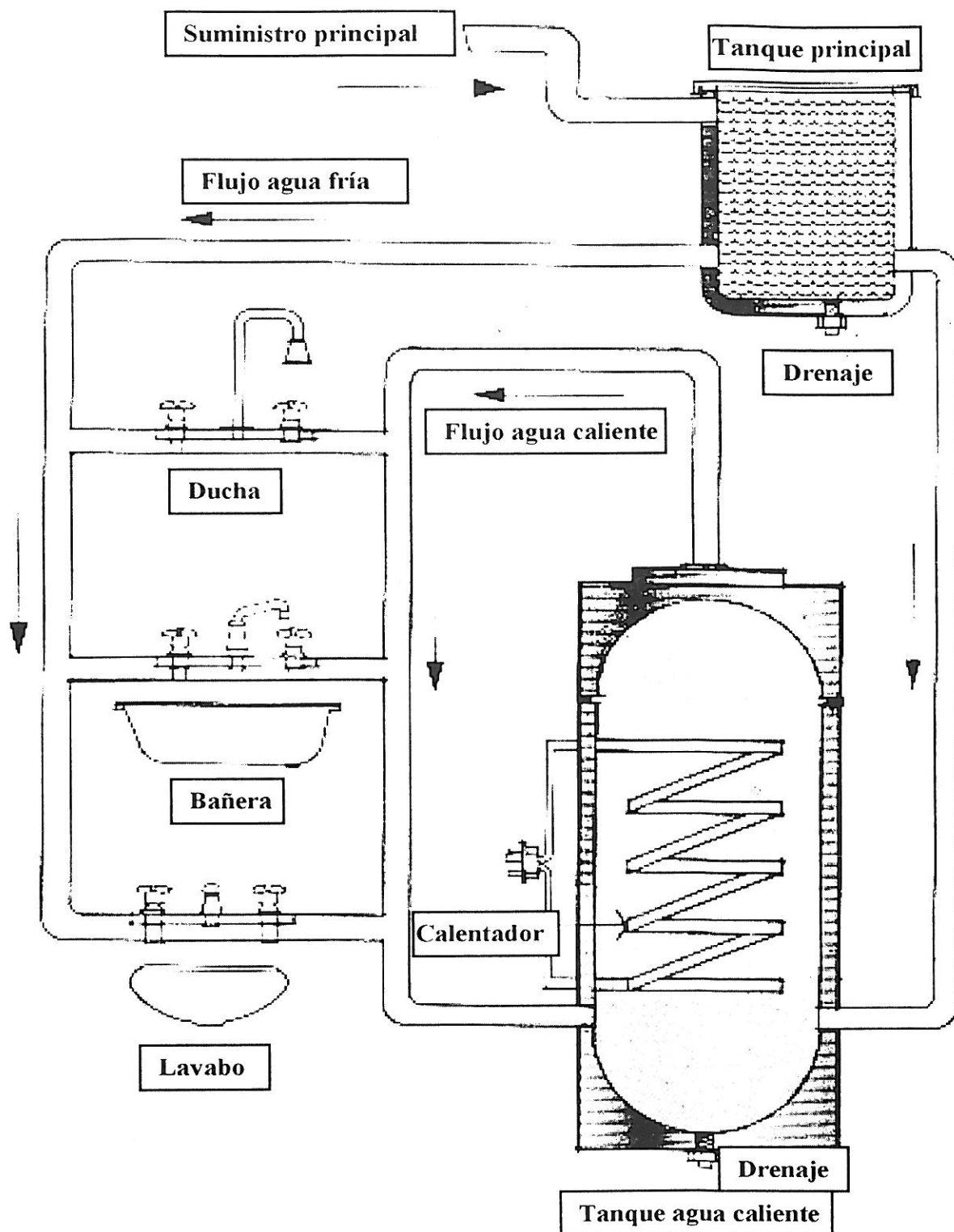
Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública

Temperatura media de algunas instalaciones y su efecto sobre *Legionella*

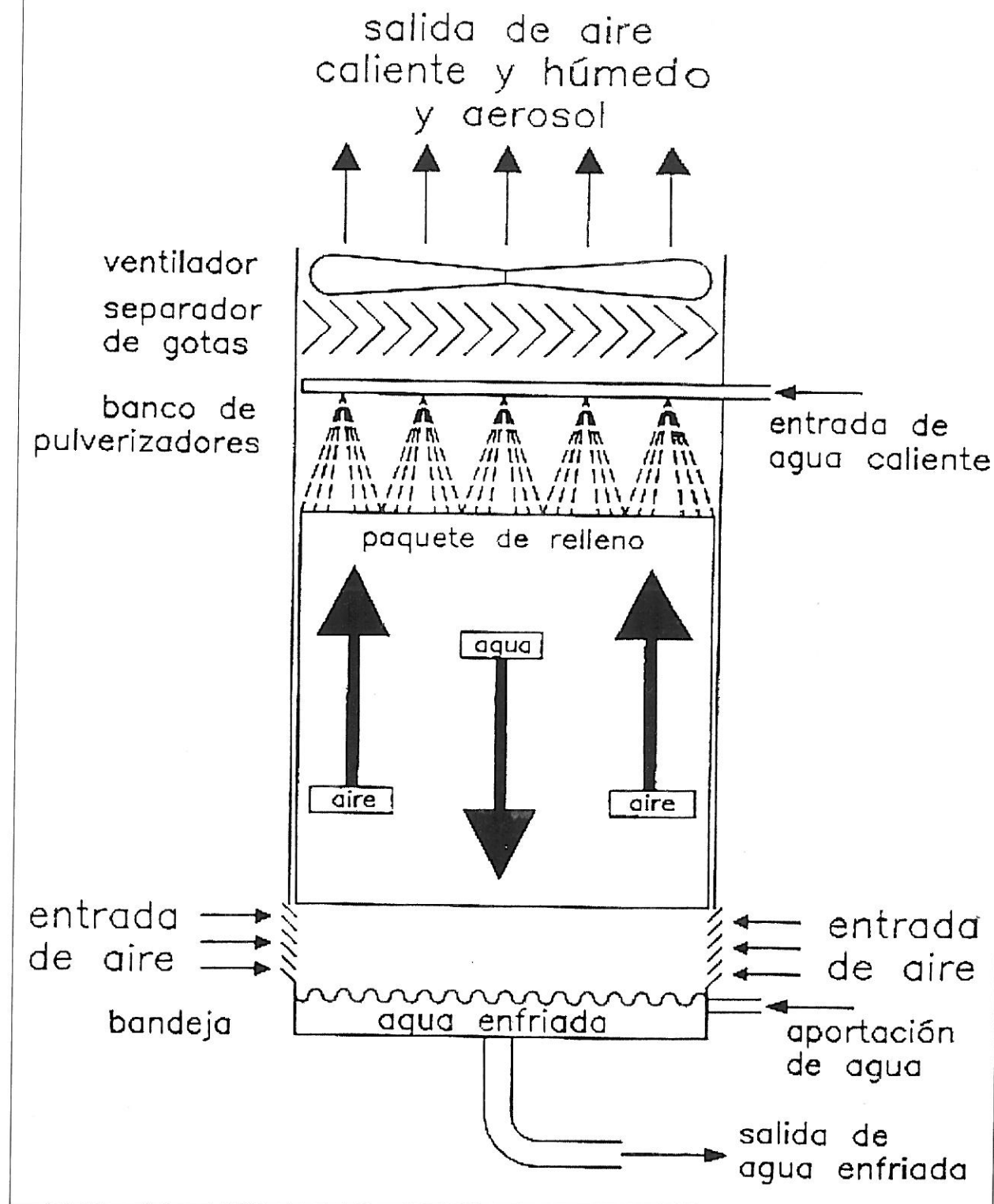


Centro Nacional Microbiología. ISCIII

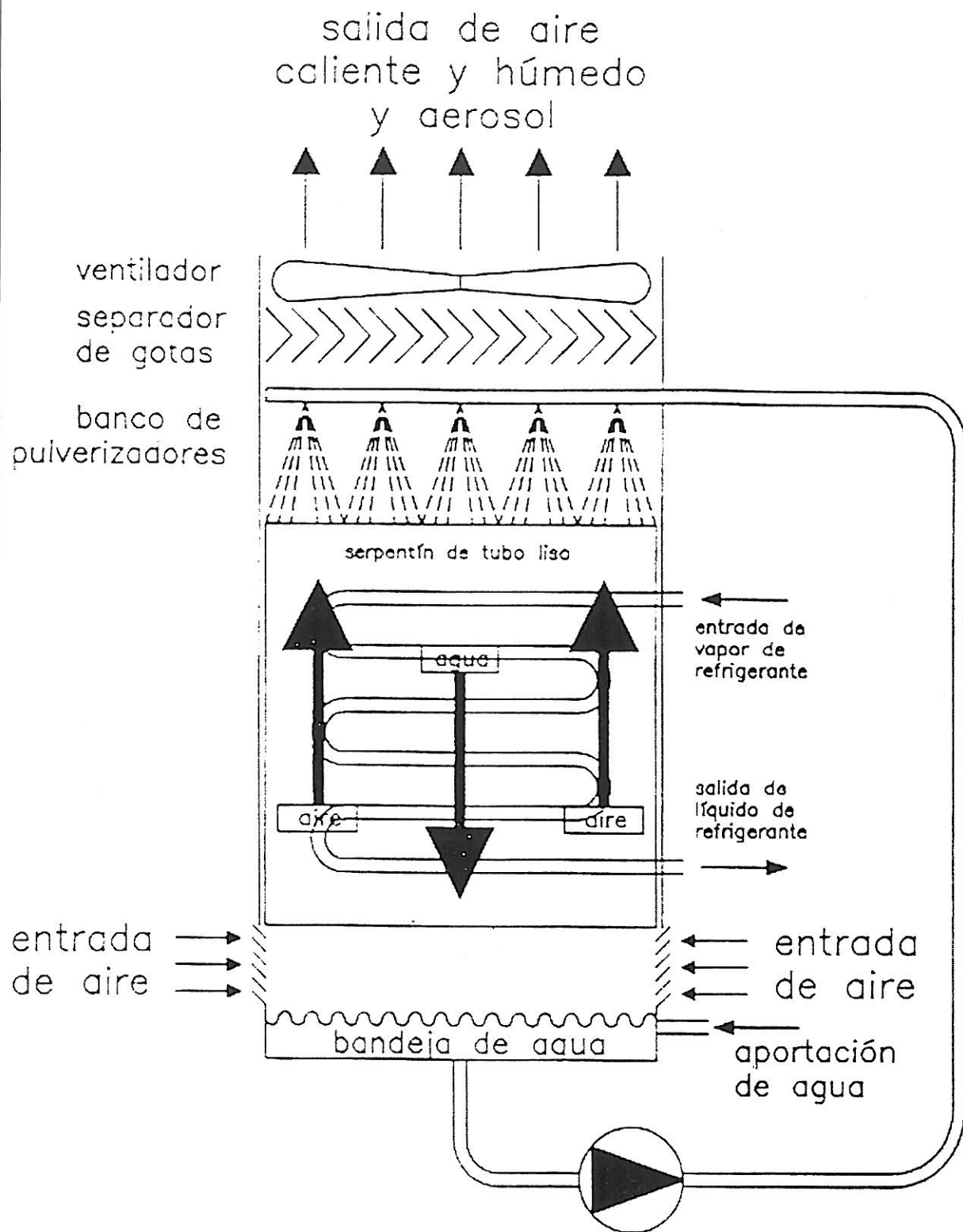
Esquema de un sistema de agua sanitaria, fría y caliente:



Esquema de una torre de refrigeración:



Esquema de un condensador evaporativo:



BIBLIOGRAFÍA

1. Dominguez Carmona M, Dominguez de la Calle L. Epidemiología general de las enfermedades transmisibles. En: Medicina Preventiva y Salud Pública, G. Piédrola Gil. Masson-Salvat 9ª edic., Barcelona 1991.
2. Benenson AS. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Organización Panamericana de la Salud 15ª edic. 1992.
3. Sáenz González MC, Mirón Canelo JA, Bases Generales para la Prevención y Control de las Enfermedades Transmisibles. En: Medicina Preventiva y Salud Pública G. Piédrola Gil. Masson 10ª edic. 2000; 401-409.
4. Fang GD, Yu VL, Vickers RM. Disease due to the Legionellaceae (other than Legionella pneumophila): Historical, microbiological, clinical and epidemiological review. Medicine. 1989; 68: 116-32.
5. Myerowitz RL, Pascule AW, Dowling JN, et al. Opportunistic lung infection due to "Pittsburgh pneumonia agent". N Engl J Med. 1979; 301: 953-8.
6. Rogers BH, Donowitz GR, Walker GK, et al. Opportunistic pneumonia: A clinicopathological study of five cases caused by an unidentified acid-fast bacterium. N Engl J Med. 1979; 301: 959-61.
7. Tatlock H. Studies on a virus from a patient with Fort Bragg fever (pretibial fever). J Clin Invest. 1947; 26: 287-97.
8. Sáenz González MC, Rodrigo Sánchez N. Legionellosis. En: Medicina Preventiva y Salud Pública, G. Piédrola Gil. Masson-Salvat 9ª edic., Barcelona 1991.
9. Flierman CB. Philosophical ecology: Legionella in historical perspective. In: Thornsberry C, Balows A, Feeley JC, et al., eds. Legionella-Proceedings of the 2nd International Symposium. Washington, DC: American Society for Microbiology 1984: 285-9.
10. Witherall LE, Duncan R, Stone K, et al. Investigation of L. pneumophila in drinking water. J Am Water Works Assoc. 1988; 80: 87-93.
11. Tison DL, Pope DH, Cherry WB, et al. Growth of Legionella pneumophila in association with blue-green algae (Cyanobacteria). Appl Environ Microbiol. 1980; 39: 346-459.
12. Stout JE, Yu VL, Best M. Ecology of Legionella pneumophila within water distribution systems. Appl Environ Microbiol. 1985; 49: 221-8.
13. Rowbotham TJ. Isolation of L.pneumophila from clinical specimens via amoebae, and the interaction of those and other isolates with amoebae. J Clin Pathol. 1983; 36: 978-86.
14. Fields BS. Legionella and Protozoa: Interaction of a pathogen and its natural host. In: Barbaree JM, Breiman RF, Dufour AP, eds Legionella-Current Status and Emerging Perspectives. Washington DC: American Society for Microbiology; 1993; 129-36.
15. Groothuis DG, Veenendaal HR, Dijkstra HL. Influence of temperature on the number of Legionella in hot water systems. J Appl Bacteriol. 1985; 59: 529-36.
16. Vickers RM, Yu VL, Hanna SS, et al. Determinants of L. pneumophila contamination of water distribution systems: 15 hospital prospective study. Infect Control. 1987; 8: 357-63.
17. Lee TC, Stout JE, Yu VL. Factors predisposing to L. pneumophila colonization in residential water systems. Arch Environ Health. 1988; 43: 59-62.
18. Wright JB, Ruseska I, Athar M, et al. Legionella pneumophila grows adherent to surfaces in vitro and in situ. Infect Control Hosp Epidemiol. 1989; 10:408-15.
19. Castellani M, Ciceroni L, Lo Monaco R, Goldoni P, Mentore B, Flego G, Cattani L, Ciarrocchi S, Pinto A and Visca P. Molecular epidemiology of an outbreak of legionnaires. Disease associated with a cooling tower in Genova-Sestri Ponente, Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997; 16: 883-892.

20. Harrison TG, Saunders NA. Taxonomy and typing of legionellae. *Rev Med Microbiol* 1994; 5: 19-90.
21. Hookey JV, Saunders NA, Fry NK, Birtles RJ et al. Phylogeny of Legionellaceae based on small-subunit ribosomal DNA sequences and proposal of *Legionella lytica* comb. nov. for *Legionella*-like amoebal pathogens. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46:526-531.
22. Winn WC Jr. *Legionella*. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et al (eds): *Manual of Clinical Microbiology* (6 ed). pp 533-544. Washington, DC, ASM Press, 1995.
23. Collins MT, Bangsberg J, Hoiby N. Antigenic heterogeneity among *Legionella*, *Fluoribacter* and *Tatlockia* species analyzed by crossed immunoelectrophoresis. *Int J Syst. Bacteriol* 1987; 35:1-6.
24. Jantzen E, Sonesson A, Tangen T et al. Hidroxy-fatty acid profiles of *Legionella* species: Diagnostic usefulness assessed by principal component analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1413-9.
25. Pine L, Franzus MJ, Malcolm GB. Guanine is a growth factor for *Legionella* species. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 163-9.
26. Pine L, Hoffman PS, Malcolm GB, et al. Role of keto acids and reduced oxygen-scavenging enzymes in the growth of *Legionella* species. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 33-44.
27. Hindahl M, Iglewski B. Other membrane proteins from *L. pneumophila* serogroups and other *Legionella* species. *Infect Immun* 1986; 51: 94-101.
28. Ciesielski CA, Blasser MJ, Wang WLL. Serogroup specificity of *legionella pneumophila* is related to lipopolysaccharide characteristics. *Infect Immun* 1986; 51: 397-404.
29. Serrano Moreno C, Romero Martín M, San Martín Bacaicoa J. Estudio experimental del efecto de aguas mineromedicinales en *Legionella pneumophila* SG1. (pendiente de publicación).
30. McDade JE, Shepperd CC, Fraser DW. Legionnaires disease: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory diseases. *N Engl J Med* 1977; 297: 1197-1203.
31. Murdoch R, Yu VL, Woo A. Mode of transmission of *L. pneumophila*: A critical review. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1607-12.
32. Shands K, Ho J, Meyer R, et al. Potable water as a source of Legionnaires' disease. *JAMA* 1985; 253: 1412-6.
33. Horwitz MA. The legionnaires' disease bacterium (*legionella pneumophila*) inhibits phagosome-lysosome fusion in human monocytes. *J Exp Med* 1983; 158: 2108-26.
34. Horwitz MA. Phagocytosis of the legionnaires' disease bacterium (*legionella pneumophila*) occurs by a novel mechanism: Engulfment within a pseudopod coil. *Cell* 1984; 36:28.
35. Yu VL. Could aspiration be the major mode of transmission for *Legionella*?. *Am J Med* 1993; 95:13.
36. Lee TC, Stout JE, Yu VL. Factors predisposing to *Legionella pneumophila* colonization in residential water systems. *Arch Environ Health* 1988; 43: 59-62.
37. Pelaz Antolín C, Martín Bourgon C. Caracterización de aislados clínicos y ambientales de *Legionella* asociados a brotes y estudios de las fuentes de infección. *Enfermedades Infecc. Microbiol Clin* 1993; 11: 359-365.
38. Marrie TJ, Bezanson G, Haldane DJ, Burbridge S. Colonization of the respiratory tract with *Legionella pneumophila* for 63 days before the onset of pneumonia. *J Infect* 1992; 24: 81-86.
39. Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold S. Legionnaires' disease: Report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 188-201.
40. Stout JE, Yu VL, Vickers RM et al. Ubiquitousness of *Legionella pneumophila* in the water supply of a hospital with endemic Legionnaires' disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 466-468.

- 41 McDade JE, Baldwin JC, McGregor CA et al: Prosthetic valve endocarditis caused by *Legionella pneumophila*. *Ann Intern Med* 1984; 100: 525-527.
- 42 Mastro TD, Fields BS, Breiman RF, et al. Nosocomial legionnaires' disease and use of medication nebulizers. *J Infect Dis* 1991; 163: 667-671.
- 43 Alary M, Joly JR. Factors contributing to the contamination of hospital water distribution systems. *J Infect Dis* 1992; 165: 565-569.
- 44 Skerrettt SJ, Locksley RM. Legionellosis: Ecology and pathogenesis. In: Sande MA, Hudson LD, Root RK (directors): *Respiratory infections*. Churchill Livingstone New York 1986; 161-190.
- 45 Nash TW, Libby D, Horwitz MA. Interaction between the legionnaires' disease bacterium (*L.pneumophila*) and human alveolar macrophages: Influence of antibody, lymphokines, and hydrocortisone. *J Clin Invest* 1984; 74: 771-782.
- 46 Stout JE, Best M, Yu VL et al. Symbiosis of *Legionella pneumophila* and *tatlockia micdadei* with human respiratory flora. *J Appl Bacteriol* 1986; 60:297-299.
- 47 Bellinger-Kawara C, Horwitz MA. Complement component C3 fixes selectively to the major outer membrane protein (MOMP) of *L. pneumophila* and mediates phagocytosis of liposome-MIMP complexes by human monocytes. *J, Exp Med* 1990; 172: 1201-1210.
- 48 Cianciotto NP, Bangsberg JM, Eisenstein BI et al. Identification of mip-like genes in the genus *Legionella*. *Infect Immun* 1990; 58(9): 2912-2918.
- 49 Sáenz González MC, Rodrigo Sánchez N. Legionelosis. En: *Medicina Preventiva y Salud Pública G. Piédrola Gil*, 9ª edic. Massón-Salvat (Barcelona) 1991; 580-583.
- 50 Marston BJ, Lipman H, Breiman RF. Surveillance for legionnaires' disease; risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154:2417-2422.
- 51 Pedro-Botet ML, Sabriá M, Haro M. Nosocomial and community acquires pneumonia. *Eur Respir J* 1995; 8: 1929-1933.
- 52 Lieberman D et al. *Legionella* species community-acquired pneumonia: A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996; 109: 1243.
- 53 Gobet R, Baudinat C, Tricard D. Qualité des eaux minérales naturelles dans les établissements thermaux. *Techniques Hydrothermales Actualités*. 1991; 32:7-8.
- 54 Scott F, Dowell, Robert L. Garman, Gang Liu, O.S. Levine. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (1 March) S24.
- 55 Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J et al. Legionnaires' disease: New clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med* 1982; 73: 357-361.
- 56 Granados A, Podzamczar D, Gudiol F et al. Pneumonia due to *L. pneumophila* and pneumococcal pneumonia: Similarities and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989; 2: 130-134.
- 57 Fang GD, Yu VL, Vickers BS. Disease due to the Legionellaceae (other than *L. pneumophila*): Historical, microbiological, clinical and epidemiological review. *Medicine* 1989; 68: 116-132.
- 58 Feeley JC, Gibson RJ, Gorman GW et al. Charcoal yeast extract agar: Primary isolation media for *L. pneumophila*. *J Clin Microbiol* 1979; 10: 437-441.
- 59 Bopp CA, Summer JW, Morris GK et al. Isolation of *Legionella* ssp from environmental water samples by low pH treatment and use of a selective medium. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 714-719.
- 60 Edelstein PH. Laboratory diagnosis of infections caused by Legionellae. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 4-10.
- 61 Wilkinson HW. Hospital-Laboratory Diagnosis of *Legionella* Infections, rev. Ed. Atlanta, Centers for Disease Control, January 1988.

- 62 Vickers RM, Stout JE, Yu VL et al. Culture methodology for the isolation of *L. pneumophila* and the other Legionellaceae from clinical and environmental specimens. *Semin Respir Infect* 1987; 2: 274-279.
- 63 Fallon RJ, Rowbothan TJ. Microbiological investigation into an outbreak of Pontiac fever due to *Legionella micdadei* associated with use of a whirlpool. *J Clin Pathol* 1990; 43: 479-483.
- 64 Lowry PW, Thompkins LS. Nosocomial Legionellosis: A review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. *Am J Infect Control* 1993; 21: 21-27.
- 65 Stout JE, Yu VL. Current concepts: Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 682.
- 66 Zimmerman SE, French ML, Allen SD, Wilson E, Kohler RB. Immunoglobulin M antibody titers in the diagnosis of Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 1007-1011.
- 67 Kohler RB, Zimmerman SE, Wilson E, Allen SD, Edelstein PH, Wheat LJ, White A. Rapid radioimmunoassay diagnosis of Legionnaires' disease. *Ann Intern Med* 1981; 94: 601-605.
- 68 Kohler RB, Winn WC Jr., Wheat LJ. Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 605-607.
- 69 Plouffe JF, File TM, Breiman RF, Hackman BA, Salstrom SJ, Marston BJ et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1286-1291.
- 70 Dominguez JA, Manterola JM, Blavia, Sopena N, Belda FJ, Padilla E, et al. Detection of *Legionella pneumophila* Serogroup 1 Antigen in Nonconcentrated Urine and Urine Concentrated by Selective Ultrafiltration. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2334-2336.
- 71 Dominguez J, Galí N, Matas L, Pedrosa P, Hernández A, Padilla E, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of *Legionella* antigen in urine samples. *EUR J Clin Microbiol Infect* 1999; 18: 896-898.
- 72 Sopena N, Pedro-Botet ML, Matas L, Dominguez J, Sabriá M. Duration of urinary antigen excretion in LD. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California USA. September 1999; 195 (18D-225).
- 73 McWhinney PH, Ragunathan PL, Rowbottom TS. Failure to produce detectable antibodies to *Legionella pneumophila* by an immunocompetent adult. *J Infect* 2000; 41: 91-92.
- 74 Wever PC, Yzerman EP, Kuijper EJ, Speelman P, Dankert J. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine during an outbreak in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2738-2739.
- 75 Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (suppl 3): S 265-276
- 76 Edelstein PH, Shinzato T, Doyle E, Edelstein M. In vitro activity of gemifloxacin against *Legionella pneumophila* and its pharmacokinetics in guinea pigs with *L. pneumophila* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2204-2209.
- 77 Pedro-Botet ML, Sabriá M, Sopena N, Manterola JM, Morera J, Blavia R et al. Role of immunosuppression in the evolution of Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 14-19.
- 78 Fernández-Avilés F, Batlle M, Ribera JM, Matas L, Sabriá M, Feliu E. *Legionella* spp pneumonia in patients with hematologic diseases. A study of 10 episodes from a series of 67 cases of pneumonia. *Haematologica* 1999; 84: 474-475.
- 79 Picazo J.J, Bouza E. Legionellosis en: Infección. 2002. Editorial Servisistem Bilbao.
- 80 Romero Martín M. Microorganismos de las aguas y en particular de las mineromedicinales. *Bol Soc Esp Hidrol Med* 1987; 3: 121-125.

- 81 San Martín Bacaicoa J. Instalaciones Hidroterápicas. Bol Soc Hidrol Med 1987; 2: 49-60.
- 82 San Martín Bacaicoa J. Piscinas de tratamiento: higiene y control. En: Jornadas de Aguas Minerales y Mineromedicinales Instituto Geominero Colección: Temas Geológico-mineros 1992.
- 83 Rambaud A, Pepin D, Alame J, Gravina C. Controles bactériologiques des eaux des piscines thermales. Press Therm. Clim. 1988; 125: 410-414. Fraser DW, McDade JE: Legionellosis. Sci Am 1979; 241: 82-99.
- 84 Knudson G. Photoreactivation of UV-irradiated *L. Pneumophila* and other *Legionella* species. Appl Environ Microbiol 1985; 49:975-980.
- 85 Bollin GE, Plouffe JF, Para MF, Hackman B. Aerosols containing *L.pneumophila* generated by shower heads and hot-water faucets. Appl Environ Microbiol 1985; 50:1125-1128.
- 86 Cragle DL, Shy CM, Struba RJ et al. A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina in Jolley RL (ed): Water chlorination Chemistry, Environmental Impact and Health Effects. Chelsea, MI. Lewis Publishers 1985; 153-159.
- 87 Edelstein O, Whittaker R, Kreiling R, Howel C. Efficacy of ozone in eradication of *L. pneumophila* from hospital plumbing fixtures. Appl Environ Microbiol 1982; 44: 1330-1334.
- 88 Fraser WD, McDade JE: Legionellosis. Sci Am 1979; 241: 82-99.
- 89 Winn WC Jr. Legionnaires' disease: Historical perspective. Clin Microbiol Rev 1988; 1: 60-81.
- 90 Sampson JA, Prevalence of antibody to *L. Pneumophila* in aborigines and nonaborigines in Western Australia. Med J Aust 1988; 148: 16-19.
- 91 Makin T, Hart CA. The efficacy of control measures for eradicating legionella in showers. J Hosp Infect 1990; 16: 1-7.
- 92 Kilvington S, Price J. Survival of *L.pneumophila* within cysts of *Acanthamoeba polyphaga* following chlorine exposure. J Appl Bacteriol 1990; 68: 519-525.
- 93 WHO Epidemiology, prevention and control of legionellosis: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1990; 68: 155-164.
- 94 Morris RD, Audet AM, Angelillo IF et al. Chlorination by products, and cancer: A meta-analysis. Am J Pub Health 1992; 82: 955-963.
- 95 Pelaz Antolín C, Martín Bourgon C. Legionellosis: datos de España, diagnóstico de laboratorio y recomendaciones para su prevención y control en instalaciones de edificios. Instituto de Salud Carlos III 1993.
- 96 Blatt SP, Parkinson MD, Pace E, Hoffman O, Dolan D, Lauderdale P, Zajac RA, Melcher GP. Nosocomial Legionnaires' disease: aspirations as a primary mode of disease acquisition. AM J Med 1993; 95: 16-22.
- 97 AENOR, norma UNE 100-030-94. Climatización. Guía para la prevención de la legionela en instalaciones. Pag 1-12. 1994.
- 98 Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, Ariza J et al. Risk factors for nosocomial legionella pneumophila pneumonia. Am J Respiratory Crit Care Med 1994; 149: 625-629.
- 99 Heath CH, Grove DI, Looke DFM. Delay in appropriate therapy of legionella pneumophila associated with increased mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 286-290.
- 100 Liu Z, Stout JE, Tedesco L et al. Efficacy of ultraviolet light in preventing Legionella colonization of hospital water distribution system. Wat Res 1995; 29: 2275-2280.
- 101 Muetzner S, Schwille RC, Farley A et al. Efficacy of thermal treatment and copper-silver ionization for controlling *L.pneumophila* in high-volume hot water plumbing systems in hospitals. Am J Infect Control 1997; 25: 452-57.
- 102 Siquier G, Garcia M. Prevención y lucha contra la *L. Pneumophila*. Conselleria de Sanitat y Consum Govern Balear. Palma de Mallorca 1997.

- 103 Liu Z, Stout JE, Boldin M et al. Intermitent use of copper-silver ionization for Legionella control in water distribution systems: a potential option in buildings housing individuals at low risk of infection. Clin Infect Dis 1998; 26: 138-140.
- 104 Alvarez-Sanchez B, Alvarez-Lerma F, Jordá R, Serra J, López Cambra MJ. Prognostic factors and etiology in patients with severe community-acquired pneumonia admitted at the ICU. Spanish multicenter study. Study Group on Severe Community-Acquired Pneumonia in Spain. Med Clin (Barc). 1998; 111: 650-654.
- 105 BES Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) y sistema de información microbiológica (SIM). España 1997. Bol Epidemiol Sem 1998b, 6: 1-5.
- 106 BES Legionelosis relacionada con el turismo en España. Área de Vigilancia de la Salud pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Bol Epidemiol Sem 1998b 6 no 3: 25-28.
- 107 Boshuizen HC, Neppelenbroek SE, van Bliet H, Schellekens JF, den Boer JW, PeetersMF et al. Subclinical Legionella infection in workers near the source of a large outbreak of legionnaires' disease. J Infect Dis 2001; 184: 515-518.
- 108 Rivera JM, Vos A, Villagrasa JR. Revisión sobre métodos de prevención y control de la legionelosis. Medicina Preventiva 2001; Vol VII, no 4, 4o Trimestre.

BALNEARIO DE LUGO - HOTEL TERMAS ROMANAS

Aguas Bicarbonatadas, Sulfuradas Mixtas, Hipertermales (43,8º)

TRATAMIENTOS: Reumatismos crónicos (Artrosis, Artritis) • Reumatismos no articulares (Ciáticas, Lumbalgias) • Afecciones Respiratorias (Faringitis, Rinitis, Sinusitis, Laringitis, Bronquitis) • Enfermedades dermatológicas • Aparato digestivo.

TECNICAS: Baños, Chorros, Hidromasajes, Baños de Burbujas • Duchas Circulares, Parafangos, Masajes • Pulverizaciones, Inhalaciones, Nebulizaciones • Duchas Nasales, Aerosoles.

Situado en Lugo dispone de hotel con 40 habitaciones con cuarto de baño, calefacción, hilo musical, televisión. Amplio aparcamiento, 6.000 m² de zona ajardinada, con embarcadero propio y un paseo peatonal de 2 kilómetros al lado del río.

Barrio del Puente, s/n • 27004 LUGO • Teléfono (982) 22 12 28 - Fax (982) 22 16 59

ABIERTO TODO EL AÑO. Reservas con una antelación mínima de 15 días.

