

Curso sepsis grave: capítulo 9

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva
Artículo nº C9. Vol 4 nº 9, septiembre 2004.

Autor: Pedro María Olaechea Astigarraga

[[Anterior](#)] [[Arriba](#)] [[Siguiente](#)]



Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por *Legionella*

[[HTML imprimible](#)] [[PDF](#)] [[Evaluación](#)]

[[Curso en Internet de sepsis grave](#)]

1. Introducción

La neumonía causada por *Legionella* spp. es una de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad más frecuentes en nuestro medio. Es un proceso que ocasionalmente se asocia con una importante morbilidad y que requiere el ingreso del paciente en Unidades de Cuidados Intensivos. En estos casos, el tratamiento inadecuado se asocia a una considerable mortalidad. Por dichas razones, tanto en cuanto a frecuencia, como por la importancia de adecuar el tratamiento inicial, revisamos en este capítulo algunos aspectos del tratamiento de la infección por *Legionella* spp.

Legionella es un bacilo gramnegativo aerobio no encapsulado. El género *Legionellaceae* está formado por más de 40 especies, de las cuales *Legionella pneumophila*, que origina el 90 % de las infecciones, está constituida por 15 serogrupos, de los que el 1, 4 y 6 son los que con mayor frecuencia causan infecciones en humanos. Una característica de *Legionella pneumophila* es que no crece en los medios de crecimiento microbiológico habituales [1], lo que dificulta su aislamiento y diagnóstico, por lo que se han buscado otros métodos para su identificación. El medio actualmente recomendado para el cultivo de *Legionella* es el BCYE- α suplementado con polimixina B, anisomicina y cefamandol.

Es un microorganismo que crece con facilidad en medio acuático. La colonización de los tanques de agua se produce con más frecuencia en tanques de baja temperatura (inferior a 60°), de configuración vertical, de muchos años de uso y con agua con elevadas concentraciones de calcio y magnesio. Este modo de contaminación supone la fácil difusión entre la población, lo que representa un riesgo de gran importancia en salud pública.

El modo de transmisión a personas es seguramente múltiple (aerosolización, aspiración, etc.), pero la vía pulmonar es probablemente la puerta de entrada única, ya que la afección pulmonar se presenta virtualmente en todos los casos, si bien puede haber diseminación hematogena y producir afectación de otros órganos como pericardio, endocardio, peritoneo, etc. Una vez en el organismo su crecimiento es intracelular, lo que condiciona la necesidad de emplear antibióticos que tengan efecto a ese nivel, por lo que no son útiles muchos de los antimicrobianos empleados en infecciones respiratorias causadas por otros patógenos, es decir requiere un tratamiento específico, al que solo se llegará si existe un alto grado de sospecha de la infección.

En las neumonías de origen comunitario que ingresan en UCI, *Legionella pneumophila* constituye una de las tres causas más importantes en cualquiera de las series que consideremos dentro del mundo occidental, si bien puede variar su frecuencia dependiendo del área geográfica, ya que es más frecuente en países cálidos del área mediterránea [2] que en países nórdicos. En nuestro país la incidencia es de 0,77 por cada 100.000 habitantes, mientras que en el área catalana es de 3,5.

Adquirida en la comunidad, es más frecuente en pacientes fumadores, con broncopatía crónica, edad avanzada, trasplantados, inmunodeprimidos, alcohólicos y con insuficiencia renal, sin embargo es menos frecuente que otras etiologías en pacientes con infección por VIH. En cuanto a las de origen nosocomial no está tan claro la influencia de estos factores de riesgo [3]. La infección puede ser grave incluso en pacientes sin ningún factor de riesgo de los mencionados, por lo que no debe dejar de cubrirse esta posibilidad, pero también es cierto lo contrario, es decir, se pueden dar casos de neumonía limitada y sin criterios de gravedad.

El periodo de incubación de la enfermedad es entre 2 y 10 días. Desde el punto de vista clínico puede variar desde cuadros pseudogripales consistentes en febrícula y tos (fiebre de Pontiac), hasta neumonías acompañadas de fallo multiorgánico [4]. Es frecuente la diarrea (20-50% de casos) así como el dolor abdominal y la bradicardia relativa. Radiológicamente aparece un infiltrado alveolar que puede ser de inicio unilateral con características lobares o parcheadas, con o sin derrame pleural acompañante. No hay características radiológicas específicas de la neumonía de esta etiología.

Desde el punto de vista de diagnóstico clínico [1, 4, 5] hay tres características típicas: 1) Observación de gran cantidad de neutrófilos en muestras respiratorias, pero sin aislamiento de patógenos; 2) Hiponatremia inferior a 130 mEq/L., y 3) Mala respuesta al tratamiento con betalactámicos. Sin embargo, ninguno de los datos clínicos es suficientemente específico de neumonía por *Legionella*, por lo que todos los pacientes con neumonía grave, como los que requieren ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, deben ser tratados de forma empírica con antimicrobianos que cubran este patógeno.

La mortalidad es superior en aquellos pacientes con mayor gravedad de la enfermedad, inmunodepresión, según la fuente de infección (nosocomial mayor que comunitario), la ineficacia del tratamiento administrado y el retraso en el inicio de tratamiento adecuado [6]. También se ha sugerido una mayor mortalidad asociada al serogrupo 6 y en pacientes que presentan hiponatremia. La mortalidad es menor (inferior al 5%) en algunas de las series publicadas en los últimos años [7] como consecuencia de una mejor identificación de los pacientes susceptibles y de una más amplia cobertura antibiótica, aunque en otras series se comunica una mortalidad más elevada a pesar de un diagnóstico y tratamiento precoces [8].

Con respecto al diagnóstico microbiológico existen varias posibilidades con diferentes indicaciones [1, 9]; algunas servirán como método de diagnóstico rápido para el tratamiento inicial de los pacientes, mientras que otras servirán para estudios epidemiológicos y de identificación de focos de infección. En ocasiones el patógeno puede observarse en la tinción de Gram, pero puede ser fácilmente confundido con *H. influenzae*. Como ya hemos dicho, el cultivo de *Legionella* debe realizarse en medios específicos, donde el crecimiento es, de todos modos, lento (3 a 5 días). El método de fluorescencia directa en muestras respiratorias requiere para su positividad gran cantidad de microorganismos en la muestra, por lo que frecuentemente es negativa a pesar de la positividad obtenida con otras técnicas.

La detección de anticuerpos en suero con incremento de títulos entre 4 y 12 semanas de la primera muestra, ha sido el método más empleado para el diagnóstico *a posteriori*, por lo que solamente tiene interés para estudios epidemiológicos. La detección de antígenos en orina es un método sencillo y rápido, aunque solo está comercializado el kit que detecta el antígeno para la *Legionella pneumophila* serogrupo 1, que constituye cerca del 80 % de todas las neumonías causadas por *L. pneumophila*, por lo que su negatividad no excluye por completo la ausencia de infección por este patógeno. Además, en neumonías nosocomiales es más frecuente encontrar serogrupos distintos del tipo 1, por lo que la negatividad de este test no excluye la presencia de neumonía por *Legionella* spp. La PCR en distintos fluidos corporales no tiene una sensibilidad suficientemente elevada como para ser recomendable. En la tabla I se expresa la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de diagnóstico, así como el tiempo requerido para su realización.

Tabla I: Métodos diagnósticos de infección por *Legionella* §

Método	Sensibilidad %	Especificidad %	Tiempo requerido
Cultivo en esputo	10-80	100	3-7 días
Fluorescencia directa	33-70	95-99	2-4 horas

Anticuerpos en suero	40-70	95-99	1-6 meses
Antígeno urinario:			
ELISA	> 90	99-100	2-3 horas
Inmunocromatografía	> 90	98-100	2-4 horas
PCR suero, orina, esputo	33-70	98-100	2-4 horas

§ Tomado de Roig J, Rello J. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1119-1129. [\[PDF 191 K\]](#)

2. Tratamiento de la neumonía por Legionella

La primera premisa en el adecuado tratamiento de la neumonía por *Legionella* es el inicio precoz del tratamiento antibiótico. Varios estudios [10, 11] han confirmado un mejor pronóstico cuando el tratamiento antibiótico se inicia antes de 4 u 8 horas desde el diagnóstico de la infección. También hay que insistir en la necesidad de tratar empíricamente frente a *Legionella pneumophila* a todos los pacientes con neumonía comunitaria grave hasta que se haya descartado como causante de la infección.

Los antibióticos actualmente en uso que son activos frente a *Legionella* son: macrólidos, quinolonas, rifampicina, tetraciclinas y cotrimoxazol [3, 12, 13]. También hay algunos datos disponibles de quinupristina-dalfopristina y de telitromicina, aunque por el momento son escasos. No hay ningún estudio clínico comparativo de la eficacia de un antibiótico sobre otros, por lo que la elección de uno u otro se basará en los datos que se disponen de la investigación experimental y de las opiniones de expertos. Tampoco es probable que estos estudios comparativos vayan a realizarse nunca debido al elevado número de pacientes necesario.

Aunque hay disparidad de resultados dependiendo del método de investigación empleado, parece que hay una buena correlación entre los resultados obtenidos en pruebas experimentales en el laboratorio (tanto en modelo animal como en modelos celulares *in vitro*) y los resultados en clínica en humanos, o al menos parece que las diferencias que pudieran existir no son clínicamente relevantes, por lo que en algunos aspectos será necesario tener en consideración los datos obtenidos en el laboratorio [14].

El antibiótico ideal para el tratamiento de la neumonía por *Legionella* debe cumplir dos requisitos imprescindibles: Alcanzar altas concentraciones intracelulares y ser bactericida. Además de estos dos requisitos se debe tener en cuenta otros aspectos: relación con la política antibiótica de cada hospital, las posibles interferencias con otros medicamentos, efectos secundarios, inducción de resistencias, comodidad de posología, disponibilidad de vía intravenosa y oral y mejor relación coste-eficacia.

Los antibióticos más comúnmente empleados en el tratamiento de esta infección son los macrólidos y las quinolonas.

2.1 Macrólidos

La utilidad de la eritromicina se constató en el primer brote de la enfermedad de los legionarios (Philadelphia, 1976) al comprobar que los pacientes tratados con este antibiótico o con tetraciclinas tenían una mortalidad un 50 % inferior a los tratados con betalactámicos. Posteriormente, y hasta la aparición de quinolonas, es el antibiótico que se ha utilizado con mayor frecuencia, durante más de 15 años, para el tratamiento de la neumonía por *Legionella*. Sin embargo tiene dos condicionantes importantes que han hecho que actualmente no deba usarse [14], a saber: el elevado grado de efectos secundarios sobre todo a nivel gastrointestinal, y el hecho de que la eritromicina frente a *Legionella* sea un antibiótico bacteriostático, por lo que debía asociarse a rifampicina en los casos más graves. Se han descrito fracasos del tratamiento en pacientes inmunodeprimidos tratados con eritromicina.

Sin embargo los nuevos macrólidos, claritromicina y azitromicina, se comportan como bactericidas, tienen un adecuado nivel de penetración intracelular a nivel de macrófagos y leucocitos de tejido pulmonar y tienen muchos menos efectos secundarios que eritromicina [15]. Estos macrólidos tienen

formulaciones para administración por vía intravenosa y oral y una farmacocinética con larga vida media, lo que permite su administración en una o dos tomas diarias. No hay estudios clínicos comparativos entre claritromicina y eritromicina pero estudios de experimentación en animales sugieren una mejor efectividad de azitromicina, por una mayor penetración en polimorfonucleares, produciendo una inhibición irreversible del crecimiento de *Legionella*, ya que el efecto postantibiótico de la azitromicina es superior al de la claritromicina [16]. Sin embargo los resultados con claritromicina tanto intravenosa como oral han sido buenos, por lo que en este momento no se puede hablar de superioridad, en cuanto a eficacia clínica, de un tratamiento con respecto a otro. Actualmente se está investigando en modelos animales el efecto antiinflamatorio de los macrólidos a nivel pulmonar, que pudieran tener influencia en la evolución de los pacientes.

Los inconvenientes de los macrólidos como grupo se centran en dos aspectos; los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas. De entre las primeras, los efectos secundarios más frecuentes con eritromicina son alteraciones gastrointestinales, ototoxicidad y flebitis. Estos efectos secundarios son mucho más infrecuentes en pacientes tratados con los otros macrólidos. Con respecto a las interacciones farmacológicas, la más importante es la descrita con eritromicina y claritromicina con ciclosporina e inhibidores de proteasas. Aunque no se ha publicado esta interacción con respecto a azitromicina, lo más recomendable es evitar la utilización de macrólidos en pacientes trasplantados que requieren tratamiento con ciclosporina.

Las dosis de macrólidos recomendadas para el tratamiento de la neumonía por *Legionella* son: azitromicina 500 mg. al día oral o intravenoso y claritromicina 500 mg. oral o intravenoso cada 12 horas.

2.2 Quinolonas

El otro grupo de antimicrobianos cuya eficacia se ha comprobado para el tratamiento de la infección por *Legionella* ha sido el de las quinolonas. Aunque desde hace años se conoce la actividad de ciprofloxacino y ofloxacino frente a organismos intracelulares, las nuevas quinolonas actualmente en uso (levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino, pefloxacino, sparfloxacino, etc.) tienen una actividad frente a *Legionella* superior que ciprofloxacino, sobre todo trovafloxacino (actualmente retirada del mercado) y sparfloxacino (no comercializada). Solamente está disponible la presentación intravenosa de ciprofloxacino y levofloxacino, y en nuestro país está comercializada la presentación oral de moxifloxacino, pero de momento no lo está la vía intravenosa. Por lo tanto, la quinolona de elección en la neumonía grave por *Legionella* debe ser levofloxacino, por su posibilidad de administración intravenosa y oral.

Existe experiencia clínica contrastada de tratamiento de esta infección con ciprofloxacino y ofloxacino, mientras que con levofloxacino la experiencia es menor. No hay, hasta el momento, resistencias demostradas de *Legionella* a este grupo de antibióticos, mientras que solo se ha publicado un caso de fracaso microbiológico con azitromicina.

La quinolonas, como grupo, han demostrado una excelente actividad tanto en modelos animales como en estudios in vitro frente a *Legionella* [17], superior a eritromicina. *In vitro*, levofloxacino ha demostrado superior actividad que los macrólidos y la doxiciclina [18], pero no hay demostraciones clínicas de una mayor eficacia de las quinolonas sobre la azitromicina. El efecto postantibiótico de las quinolonas es en general superior al de los macrólidos, pero entre las quinolonas el menor efecto postantibiótico se produce con levofloxacino, mientras que el mayor entre los macrólidos es con azitromicina. Prácticamente no hay diferencias entre levofloxacino y azitromicina con respecto a este efecto.

Las ventajas de las nuevas quinolonas con respecto a los macrólidos es la práctica ausencia de interacciones medicamentosas, lo que hace que sea más indicado el empleo de levofloxacino en pacientes que requieren tratamiento inmunosupresor.

Las dosis de quinolonas recomendadas son de 400 mg. cada 8 horas por vía intravenosa de ciprofloxacino, 400 mg. al día de moxifloxacino (oral), y 500 mg. día de levofloxacino, si bien con este antibiótico, y para el tratamiento de otras infecciones, en pacientes graves, se ha recomendado la dosis de 500 mg. cada 12 horas, y actualmente está ensayándose el empleo de dosis de 750 mgrs cada 24 horas.

Aunque se ha demostrado actividad *in vitro* de otros antimicrobianos frente a *Legionella*, como rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetracilinas, cloramfenicol, quinupristina-dalfopristina, o telitromicina, la experiencia clínica, excepto con rifampicina es muy escasa, por lo que no puede recomendarse su uso para el tratamiento de esta infección. La rifampicina es activa frente a *Legionella* intra y extracelular, pero nunca debe utilizarse en monoterapia ya que se ha demostrado la aparición de resistencias [12]. Se ha utilizado combinada con eritromicina en casos graves de neumonía por *Legionella* de evolución tórpida, sin embargo no existen más que datos anecdóticos sobre la utilidad clínica de esta combinación, por lo que hoy en día, con otras posibilidades de tratamiento parece poco razonable su uso.

Se ha demostrado actividad sinérgica con la combinación de rifampicina y eritromicina, así como el primero con ciprofloxacino y éste con eritromicina; pero no hay constancia de sinergismo de rifampicina o eritromicina con levofloxacino, por lo que la combinación de nuevos macrólidos con nuevas quinolonas no parece aportar ningún beneficio. Tampoco hay constancia de la utilidad clínica de tratamientos coadyuvantes en la neumonía por *Legionella* grave o con mala evolución, aunque se ha investigado el empleo de corticosteroides y de interferón- γ .

2.3 Elección y duración del tratamiento

Puesto que no existen demostraciones de la superioridad del tratamiento con nuevas quinolonas o nuevos macrólidos, la decisión de la elección de uno u otro dependerá de otros factores, teniendo en cuenta que la eficacia microbiológica estará prácticamente garantizada sea cual sea la elección que se haga; otro aspecto es su eficacia clínica. De esos otros factores habría que destacar:

- Necesidad de cubrir otros patógenos, por sospecha de infección mixta o de etiología no confirmada. Por ejemplo, las quinolonas permiten una cobertura razonable de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas* (aunque no en monoterapia para este microorganismo); por el contrario, las resistencias de *S. pneumoniae* a los macrólidos es un problema creciente, aunque de momento con escasa repercusión clínica.
- La utilización indiscriminada de quinolonas puede condicionar la aparición de resistencias de otros microorganismos a este grupo de antibióticos, y su utilización debe enmarcarse en el contexto de una política antibiótica hospitalaria.
- Algunos expertos recomiendan el empleo de quinolonas en los pacientes inmunodeprimidos [13], lo que es más evidente en pacientes que requieran tratamientos con interacciones conocidas con algunos macrólidos.

Aparte de estos aspectos, como decimos la elección de uno u otro grupo de antibióticos es indistinta, prefiriendo en el paciente crítico que requiere tratamiento intravenoso azitromicina por parte de macrólidos o levofloxacino por parte de quinolonas.

Con respecto a la duración del tratamiento, debe evaluarse la forma de presentación, las comorbilidades del paciente, la presencia de complicaciones extrapulmonares y la respuesta inicial al tratamiento, así como las propiedades farmacocinéticas del antibiótico que se administre [9]. En pacientes que inicialmente tienen una neumonía grave, las recomendaciones habituales [18] en pacientes inmunocompetentes es que debe mantenerse durante 10 a 14 días, aunque la duración total con azitromicina es más corta (sólo 7-10 días), pero dependiendo de la evolución clínica inicial. En pacientes inmunodeprimidos tratados con levofloxacino o claritromicina el tratamiento debe probablemente mantenerse durante 21 días, para evitar recaídas, y seguramente menos tiempo si se emplea azitromicina.

3. Bibliografía

1. Yu. V.L Legionella pneumophilla (Legionnaires' disease). In principles and practice of infectious diseases. Mandell G.L, Bennett S.E, Dobin R, 5th ed. Churchill Livingstone 2000 Philadelphia, USA pp: 2424-2435.

2. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D, Boldur I. Legionella species community-acquired pneumonia. A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996; 109: 1243-1249.
3. Roig J, Sabria M, Pedro-Botet ML. Legionella spp.: community acquired and nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 145-151.
4. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 682-687.
5. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, 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: 1195-1200.
6. El Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogue S, Mesalles E, Bodi M et al. Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1467-1472.
7. Benin AL, Benson RF, Besser, RE. Trends in legionnaires diseases, 1980-1998. Declining mortality and new pattern of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1039-1046.
8. Benito JR, Montejo JM, Cancelo L, Zalacaín R, López L, Fernandez Gil de Pareja J, Alonso E, Oñate J. Neumonía comunitaria por Legionella pneumophilla serogrupo 1. Estudio de 97 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 394-400.
9. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1119-1129. [[PDF](#) 191 Kb]
10. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 286-290.
11. 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: 686-691.
12. Dedicoat M, Venkatesan P. The treatment of Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 747-752.
13. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 21 Suppl 3: S265-S276.
14. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change. *Ann Intern Med* 1998; 129: 328-330.
15. File TM, Jr., Tan JS. International guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: the role of macrolides. *Drugs* 2003; 63: 181-205.
16. Stamler DA, Edelstein MA, Edelstein PH. Azithromycin pharmacokinetics and intracellular concentrations in Legionella pneumophila-infected and uninfected guinea pigs and their alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 217-222.
17. Dubois J, St Pierre C. Comparative in vitro activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against Legionella spp. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 Suppl 1: 41-46.
18. Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, Hubbard D, Engler HD, Evangelista AT et al. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 214-221.
19. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56; S4: 1-64.

Pedro María Olaechea Astigarraga
Hospital de Galdakao, Gipuzkoa
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Septiembre 2004.

Palabras clave: Legionella Pneumophila, Control de infecciones, Resistencia a antibióticos, Cuidados Intensivos.

Busque en REMI con Google:

[Envía tu comentario para su publicación](#)

© REMI, [http:// remi.uninet.edu](http://remi.uninet.edu)

[webmaster: remi@uninet.edu](mailto:webmaster:remi@uninet.edu)
última modificación: 18/09/2004