



FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES

# Actividades



## Aspectos clínicos de la enfermedad de los legionarios

12:15-12:40

---

Patricia Muñoz, MD, PhD  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Instituto de investigación Gregorio Marañón  
Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid  
CIBERES

# Disclosures

---

## ■ Speaker and/or consultant

- Pfizer, Astellas, Gilead, Merck Sharp & Dohme (MSD)
- Different Scientific Societies and non-profit foundations (Fundación de Ciencias de la Salud, UIMP, Future day Foundation)

## ■ Research

- Astellas, T2 biosystems, FIS, CIBER Enf Respiratorias, REIPI, Mutua Madrileña, European Community funds, Fundación del Pino

## ■ Conferences

- Angelini, Astellas, Gilead, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Werfen

# ¡¡Muchas gracias!!

---

- Marta Rodríguez-Creixéms
- Emilio Bouza



# Un humidificador, posible causa de infección de 60 trabajadores de Madrid Salud

EFE | Madrid

12 FEB. 2019 | 19:23



Sala de atención telefónica de Emergencias Madrid. / E. M.



## Legionnaires' disease

Burke A Cunha, Almudena Burillo, Emilio Bouza

Lancet 2016; 387:376-385

## Microbiology and Epidemiology of Legionnaire's Disease

Almudena Burillo, MD, PhD<sup>a,b,c</sup>,  
María Luisa Pedro-Botet, MD, PhD<sup>d,e,f</sup>, Emilio Bouza, MD, PhD<sup>a,b,c,g,\*</sup>



## Legionnaire's Disease A Clinical Diagnostic Approach

Burke A. Cunha, MD, MACP<sup>a,b,\*</sup>, Cheston B. Cunha, MD<sup>c</sup>

Infect Dis Clin N Am 31 (2017)

# Legionelosis

---

- Manifestaciones **respiratorias**: neumonía atípica
- Manifestaciones **generales**: fiebre de Pontiac
- Manifestaciones **extrapulmonares**

# Enfermedad de los legionarios



Julio 1976. 221 casos, 34 muertes  
Dos de los tres en la foto murieron

# Enfermedad de los legionarios

---

- 1 - 10 % de las neumonías comunitarias
- Tras la exposición a agua o tierra contaminados
- Periodo de incubación 2-14 d
- 80% esporádicos, 20% brotes



# Neumonía atípica



## (Typical)Pneumonia

- Typical CAPs with clinical and laboratory findings limited to the lungs
- Typical bacterial pathogens have classically responded to  $\beta$ -lactam antimicrobial therapy because they have a cell wall amenable to  $\beta$ -lactam disruption.
- Chest radiograph will show lobar or segmental homogeneous opacity in over 80% of typical bacterial pneumonias.

## Atypical Pneumonia

- Systemic infectious disease with a pulmonary component
- In contrast, most of the atypical pathogens do not have a bacterial cell wall and some are intracellular, e.g., *Legionella*, and still others are paracellular, e.g., *M. pneumoniae*
- This finding can also be seen in nearly half the cases of atypical infection, but diffuse patchy or ground glass shadows are more commonly observed.

■ **Zoonosis:** psitacosis, tularemia, fiebre Q

■ **No zoonosis:**  
Mycoplasma,  
*Chlamydophila*,  
***Legionella***

# Neumonía: enfermedad de los legionarios

---

- Presentación más frecuente
- Clínica y radiológicamente indistinguible de otras neumonías

## ■ Pródromos

- Cefalea (importante)
- Mialgias
- Astenia
- Anorexia
- Fiebre (salvo en algunos inmunodeprimidos)



# Neumonía: enfermedad de los legionarios

---

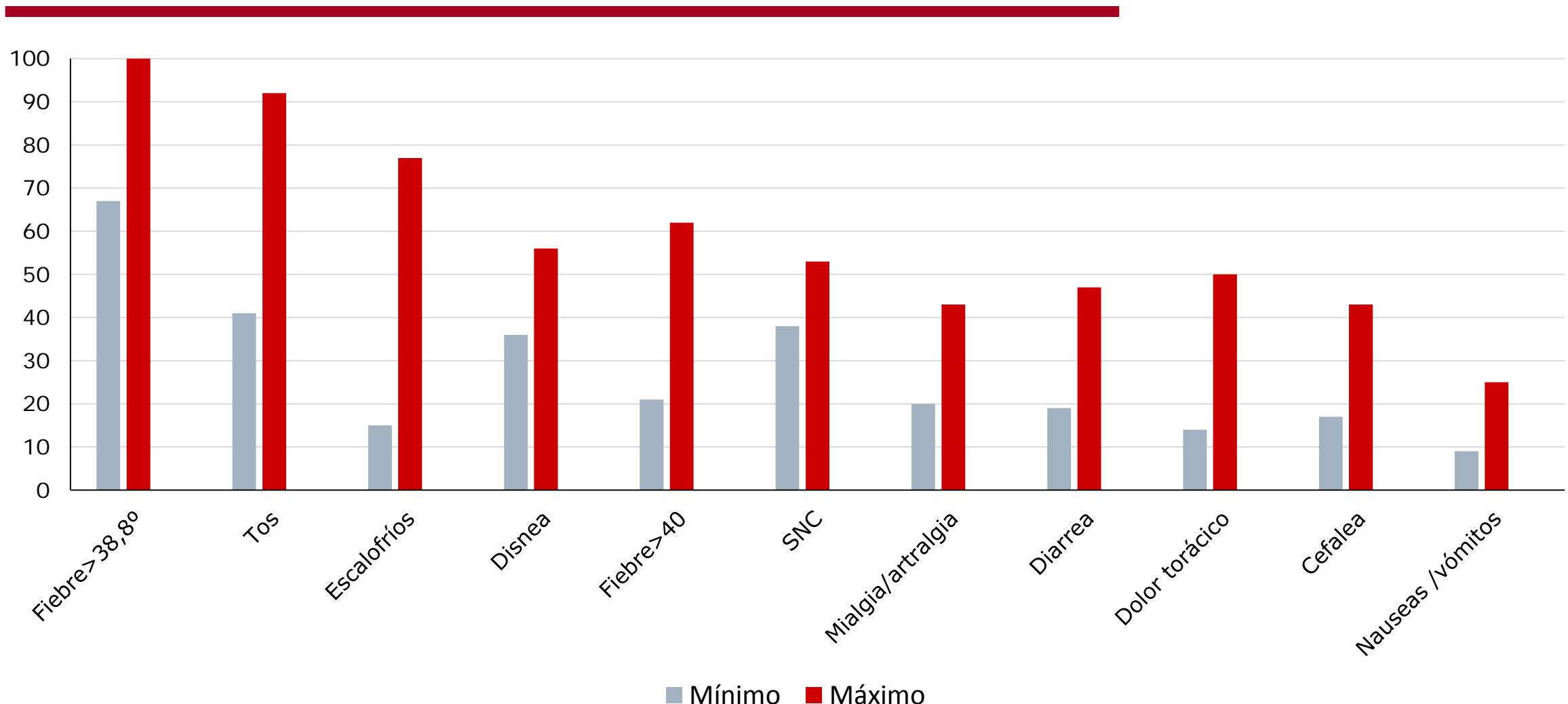
## ■ Manifestaciones pulmonares

- Tos. Expectoración purulenta (50%)

## ■ Manifestaciones extrapulmonares (neumonía atípica)

- Bradicardia relativa
- Cefalea, Confusión (40%)
- Diarrea acuosa o dolor abdominal (20-50%)
- Nauseas, vómitos (20%)
- Insuficiencia renal (hipovolemia, shock)

# Manifestaciones clínicas



# Bradycardia relativa

Table 2

The diagnostic importance of relative bradycardia in Legionnaire's disease diagnosis

Diagnostic Criteria for Relative Bradycardia: Temperature-Pulse Relationships		
Temperature, °F (°C)	Appropriate Pulse Response for Temperature/min	Relative Bradycardia Present if Pulse/min
106°F (41.1°C)	150/min	<140/min
105°F (40.6°C)	140/min	<130/min
104°F (40.7°C)	130/min	<120/min
103°F (39.4°C)	120/min	<110/min
102°F (38.9°C)	110/min	<100/min

The only pneumonias with relative bradycardia are psittacosis, Q fever, and Legionnaire's disease. Relative bradycardia is not a feature of other pneumonias, for example, tularemia, *C pneumoniae*, or *M pneumoniae*.

En pacientes sin MP, bloqueo, B-bloqueantes, diltiazem o verapamil

## Caso nosocomial

Cuando el paciente está los 10 días previos al  
inicio de la sintomatología en el hospital

## Caso nosocomial probable

Cuando el paciente ha estado 1 día en el hospital  
Antes del inicio de la sintomatología

De las neumonías por *Legionella spp* son nosocomiales 5-30%

# Gravedad

---

- Variable
- Pneumonia Severity index
  - 47% IV-V
  - 18-44% UCI
- Mortalidad 1-10%



## Rendimiento diagnóstico del antígeno de *Legionella* sp. en orina a partir de dos estrategias de detección

De la Villa S, Gómez J, Goyanes MJ, Veintimilla C, Zamora-Cintas MI, Muñoz P, Martín-Rabadán P.

Variable	PRE 20 (%)	POST 36 (%)	P	
Casos acumulados agosto-octubre	13 (65)	19 (53)	0,38	
Edad mediana (IQR)	59 (51-57)	64 (52-72)	0,46	
Varones	14 (70)	25 (69)	0,97	
VIH	2 (10)	2 (6)	0,26	
Otras inmunodeficiencias	1 (5)	7 (19)	0,24	
Enfermedad pulmonar previa	6 (30)	5 (14)	0,35	
Sodio, media (SD)	133 (6)	132 (5)	0,60	
CURB 65	Bajo Medio Alto	14 (70) 3 (15) 3 (15)	21 (58) 8 (22) 7 (19)	0,68
FINE	1 2 3 4 5	1 (5) 5 (25) 8 (40) 4 (20) 2 (10)	2 (6) 2 (6) 13 (36) 13 (36) 6 (17)	0,24
SOFA, media (SD)	3 (2)	3 (2)	0,50	
Betalactámicos empíricos monoterapia	7 (35)	13 (64)	0,94	
Ingreso en UCI	5 (25)	11 (31)	0,67	
Mortalidad intrahospitalaria	1 (5)	2 (6)	0,45	

- **INCIDENCIA 5,1 (eliminando 8 pts de un brote) vs 10,5 casos/100.000 ingresos**
- **NNT 80,85 VS 341,30**
- **Pacientes que se beneficiaron del cambio terapéutico fue del 35% en el periodo PRE vs 64% en el POST**
- **Igual mortalidad**

# Diagnóstico

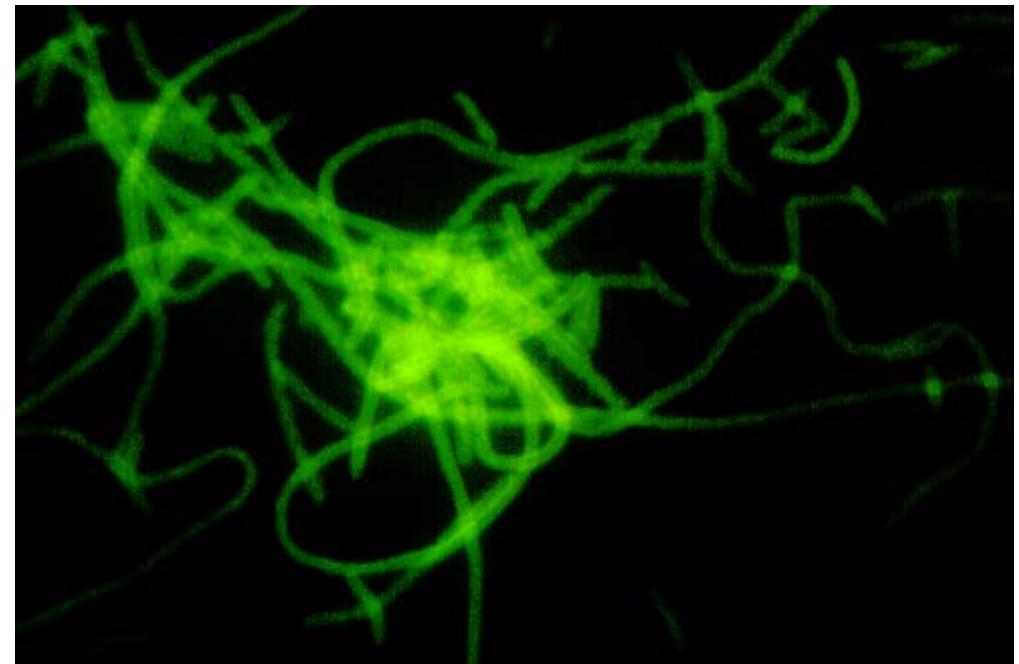
---

Laboratorio general

Rx. de tórax

Diagnóstico microbiológico

Anatomía patológica



# Datos analíticos inespecíficos frecuentes en *Legionella*

---

- Leucocitosis, linfopenia relativa
- Elevación
  - Transaminasas, BLR, FA
  - Ferritina (X2)
  - CPK
- Hiponatremia e Hipofosfatemia (temprana/transitoria)
- PCR >100 mg/L - VSG > 90 mm/h
- Hematuria microscópica, cilindruria, proteinuria mioglobinuria



# Scores

Table 3

Legionnaire's disease: clinical predictors and diagnostic eliminators in admitted adults with pneumonia<sup>a</sup>

Diagnostic Predictors	Diagnostic Eliminators
<b>Clinical predictors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Fever (<math>&gt;102^{\circ}\text{F}</math>) with relative bradycardia</li></ul>	<b>Clinical eliminators</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Fever (<math>&gt;102^{\circ}\text{F}</math>) without relative bradycardia</li><li>Severe myalgias</li></ul>
<b>Laboratory predictors<sup>b</sup></b> <ul style="list-style-type: none"><li>Highly elevated ESR (<math>&gt;90 \text{ mm/h}</math>) or highly elevated CRP (<math>&gt;35 \text{ mg/L}</math>)</li><li>Highly elevated serum ferritin levels (<math>&gt;2 \times \text{normal}</math>)</li><li>Hypophosphatemia (on admission/early) or hyponatremia</li><li>Elevated CK (<math>&gt;2 \times \text{normal}</math>)</li><li>Microscopic hematuria (on admission)</li></ul>	<b>Laboratory eliminators</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Negative chest radiograph (no infiltrates)</li><li>No relative lymphopenia</li><li>Leukopenia</li><li>Thrombocytopenia</li><li>Levels of ferritin minimal or not elevated</li></ul>
Legionnaire's disease <i>very likely if &gt;3 predictors present</i>	Legionnaire's disease <i>very unlikely if &lt;3 predictors or any diagnostic eliminators present</i>

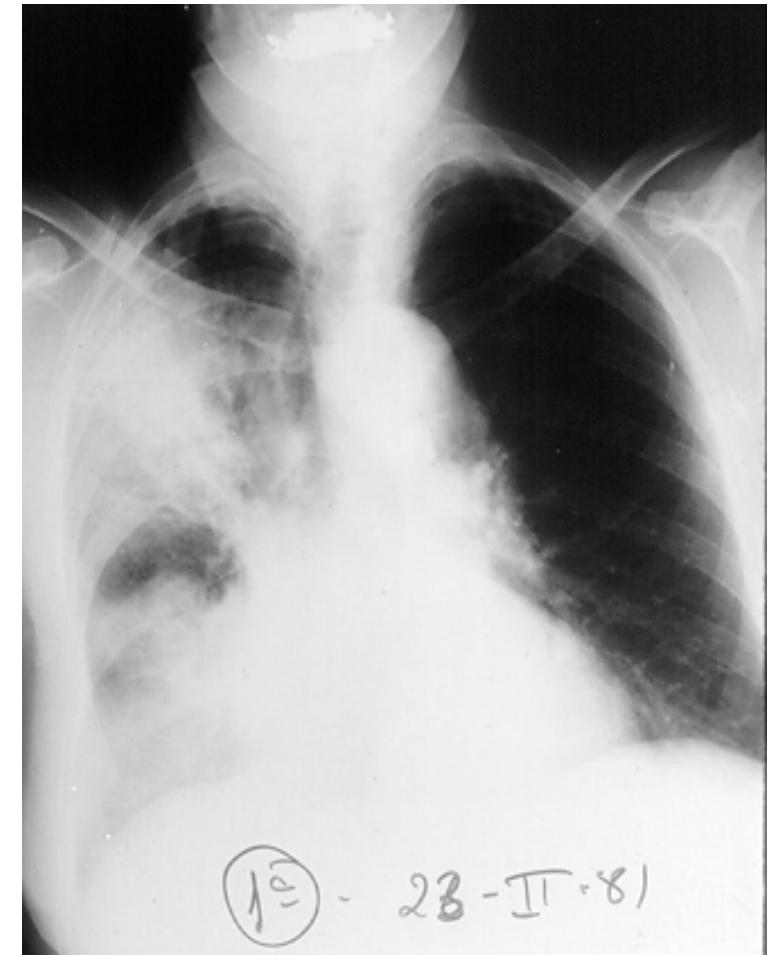
<sup>a</sup> Pulmonary symptoms: shortness of breath, cough, and so forth, with fever and a new focal/segmental infiltrate on chest film.

<sup>b</sup> Otherwise unexplained. If finding is due to an existing disorder, it should not be used as a clinical predictor.

# Diagnóstico: Rx de tórax

---

- Anormal >90%
- Hallazgos inespecíficos
- Participación pleural (15-50%)
- Rápida evolución



# Datos radiológicos

---

- NO presentación radiológica patognomónica
- Infiltrado parcheado unilateral (lo más frecuente)
  - Pueden progresar hasta francas consolidaciones
  - Infiltrado nodular debe sugerir legionella (*entre otras cosas*)



## Formas de extensión limitada

- Infiltrados unilobares parcheados

# Neumonía redonda



Fig. 1. Admission chest x-rays in a 50-year-old man with round pneumonia.

Inmunodeprimidos

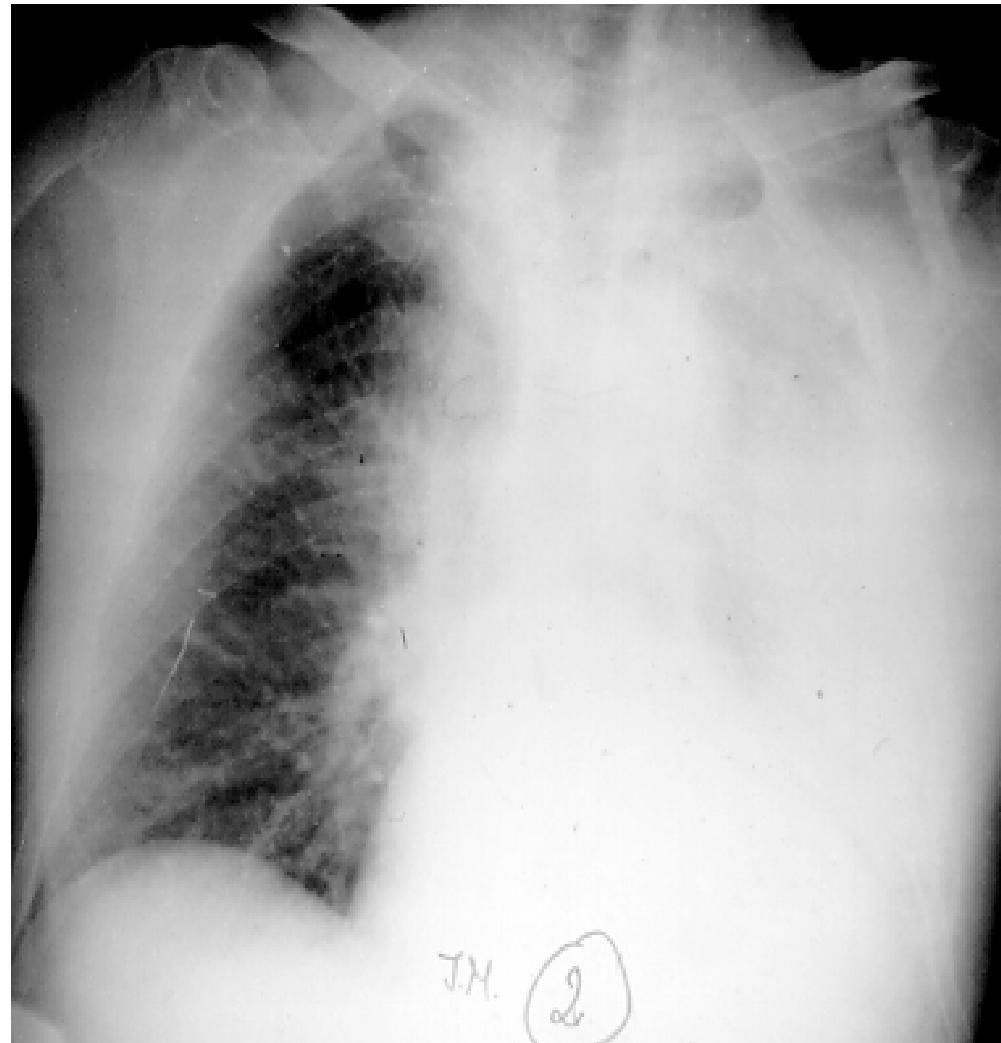
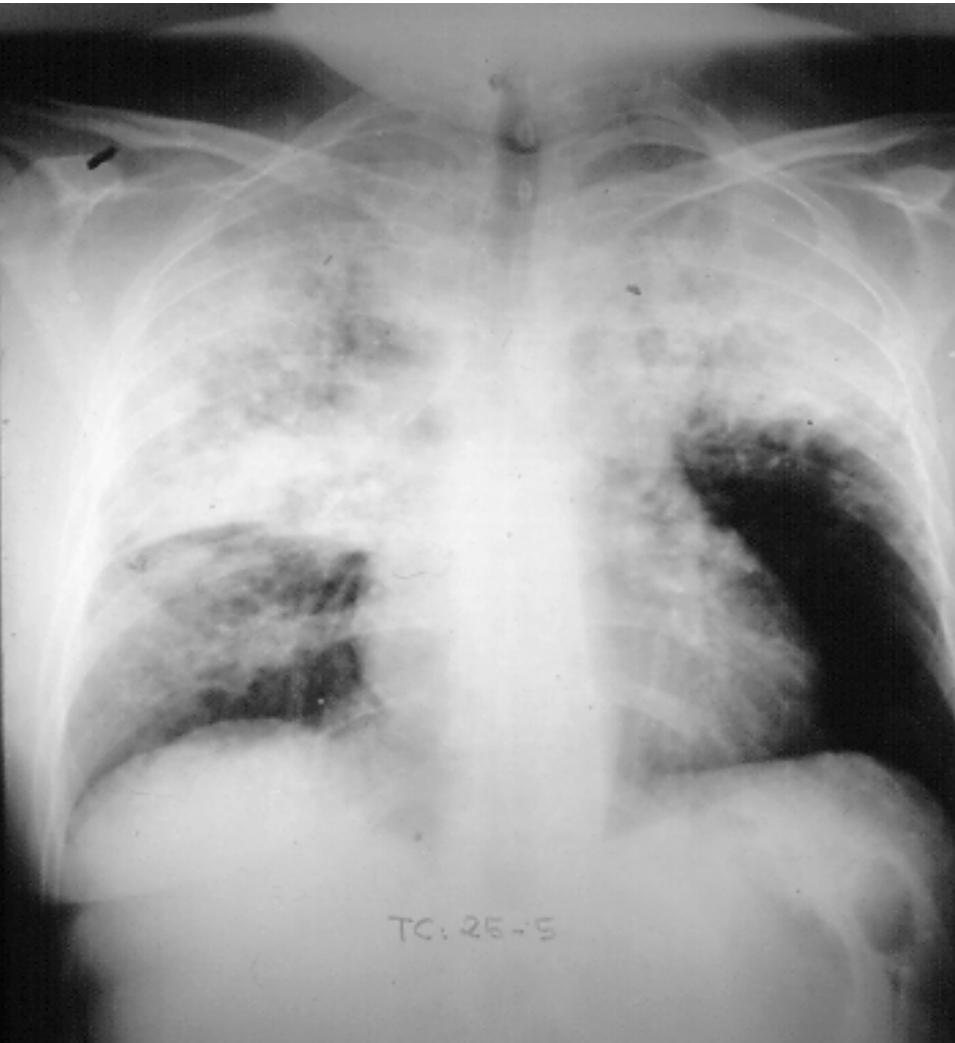
Corticosteroides

# Rápida progresión

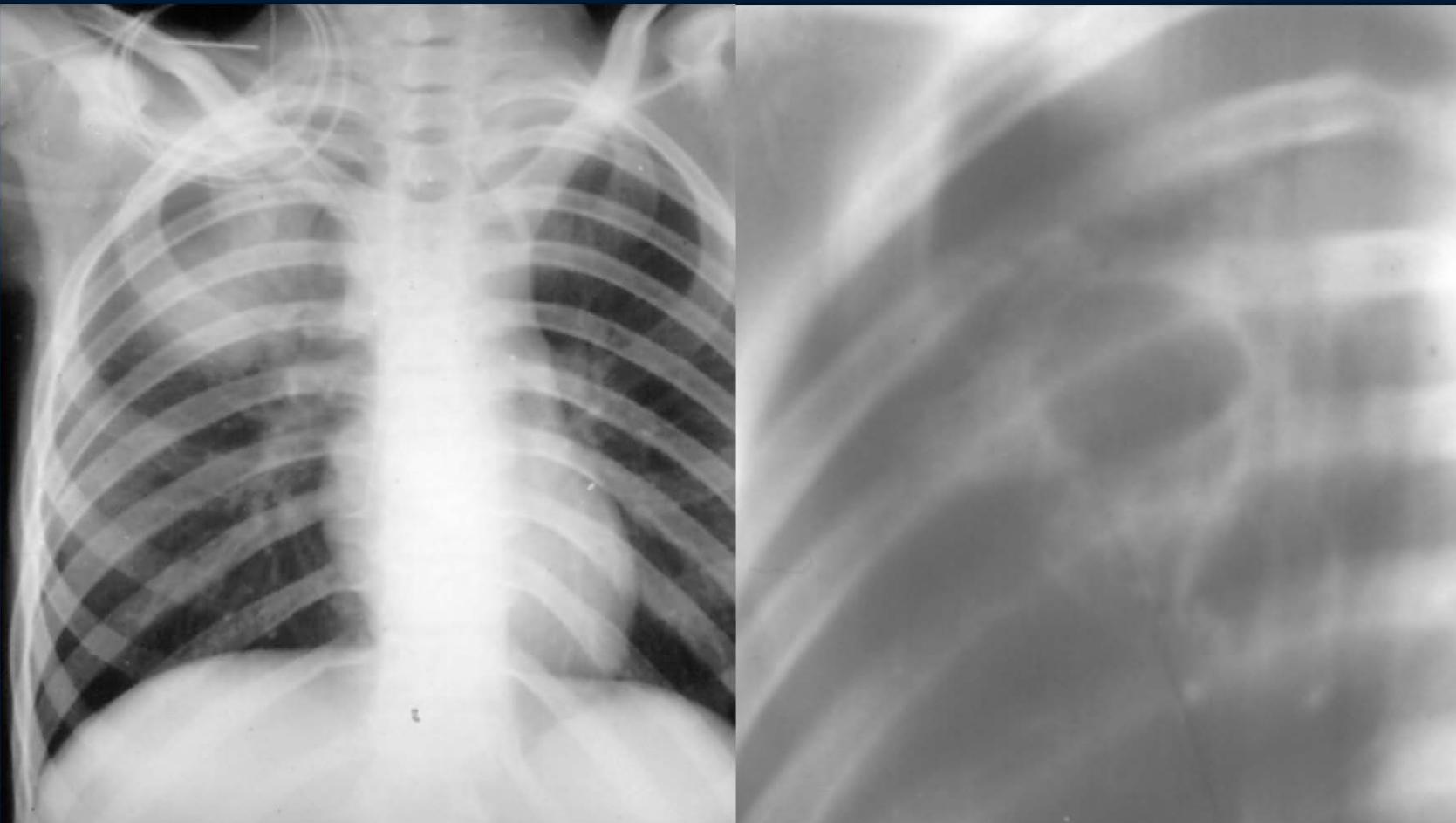


A pesar del  
tratamiento

# Formas muy extensas



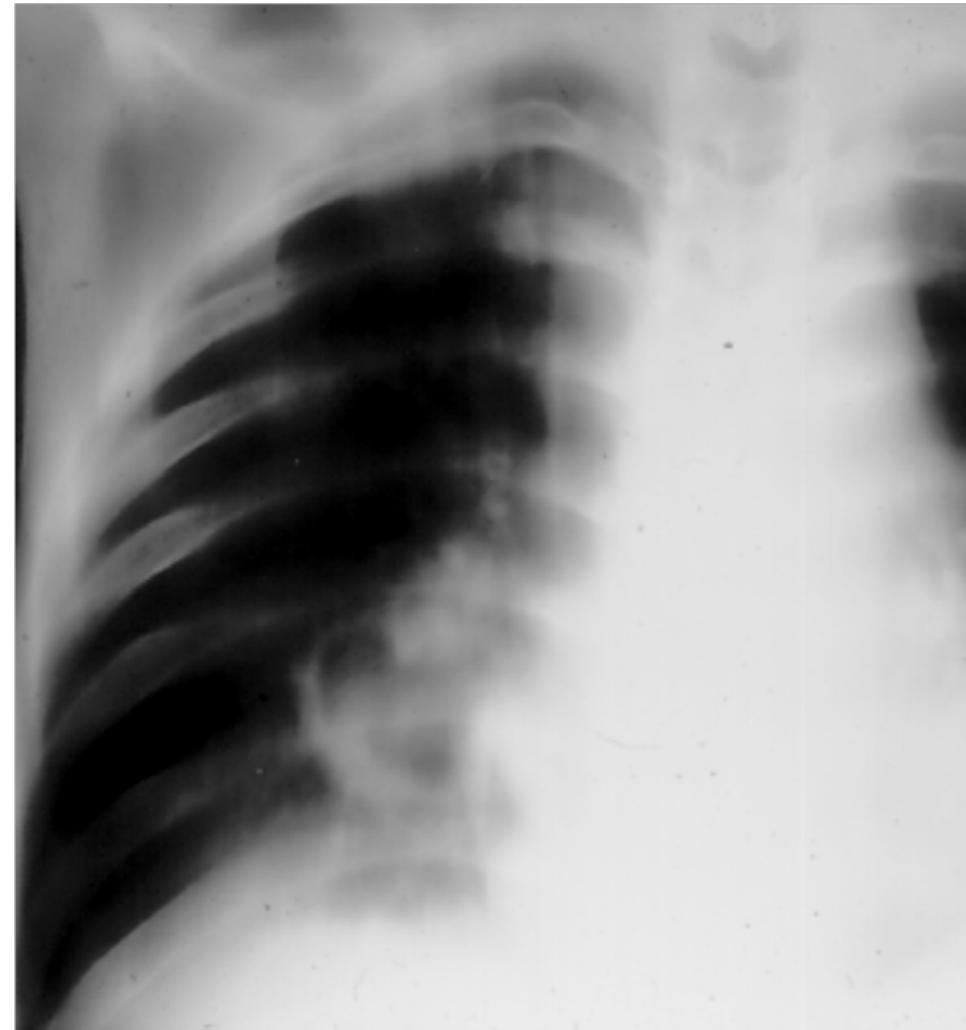
# Evolución a la cavitación



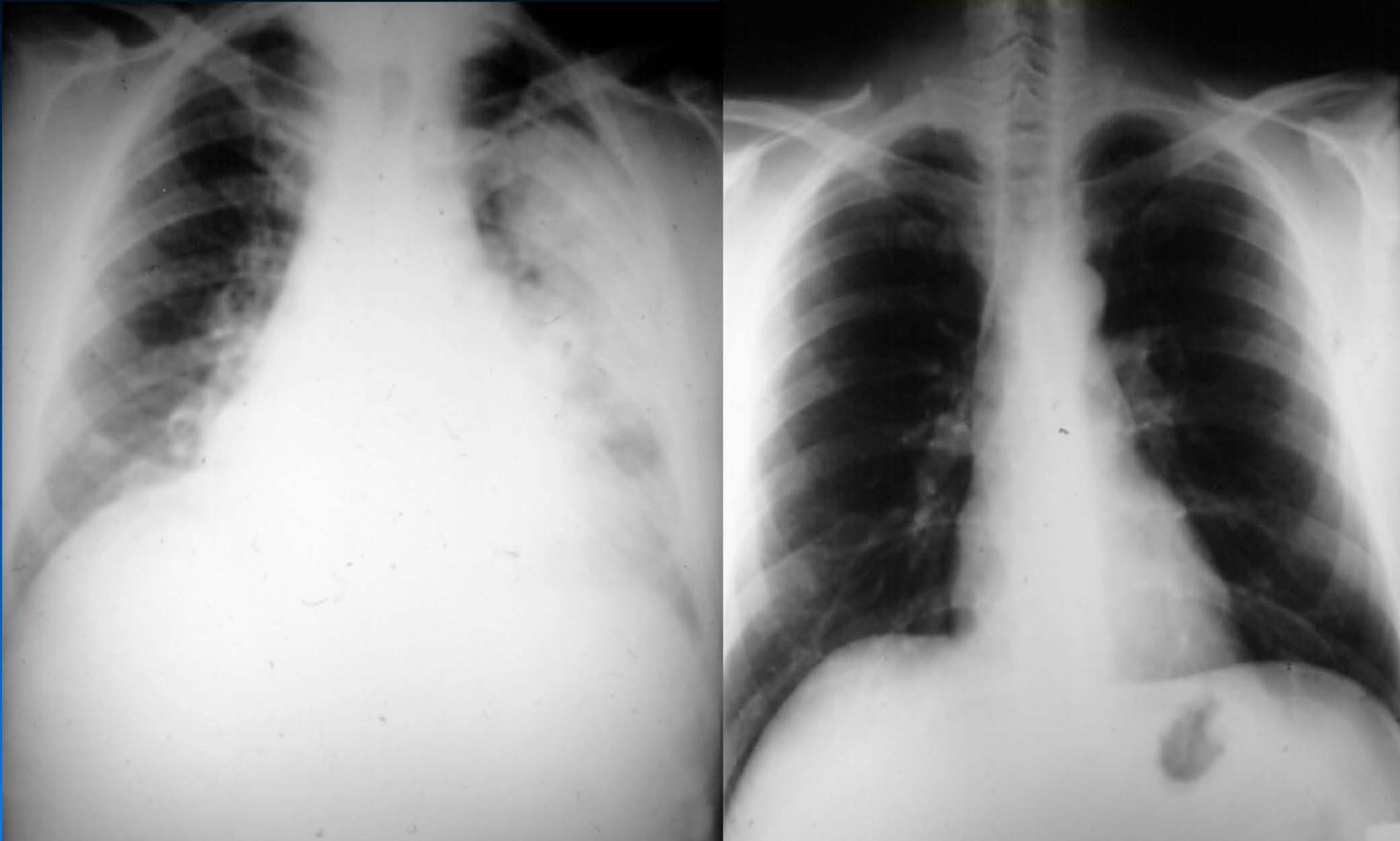
<10%

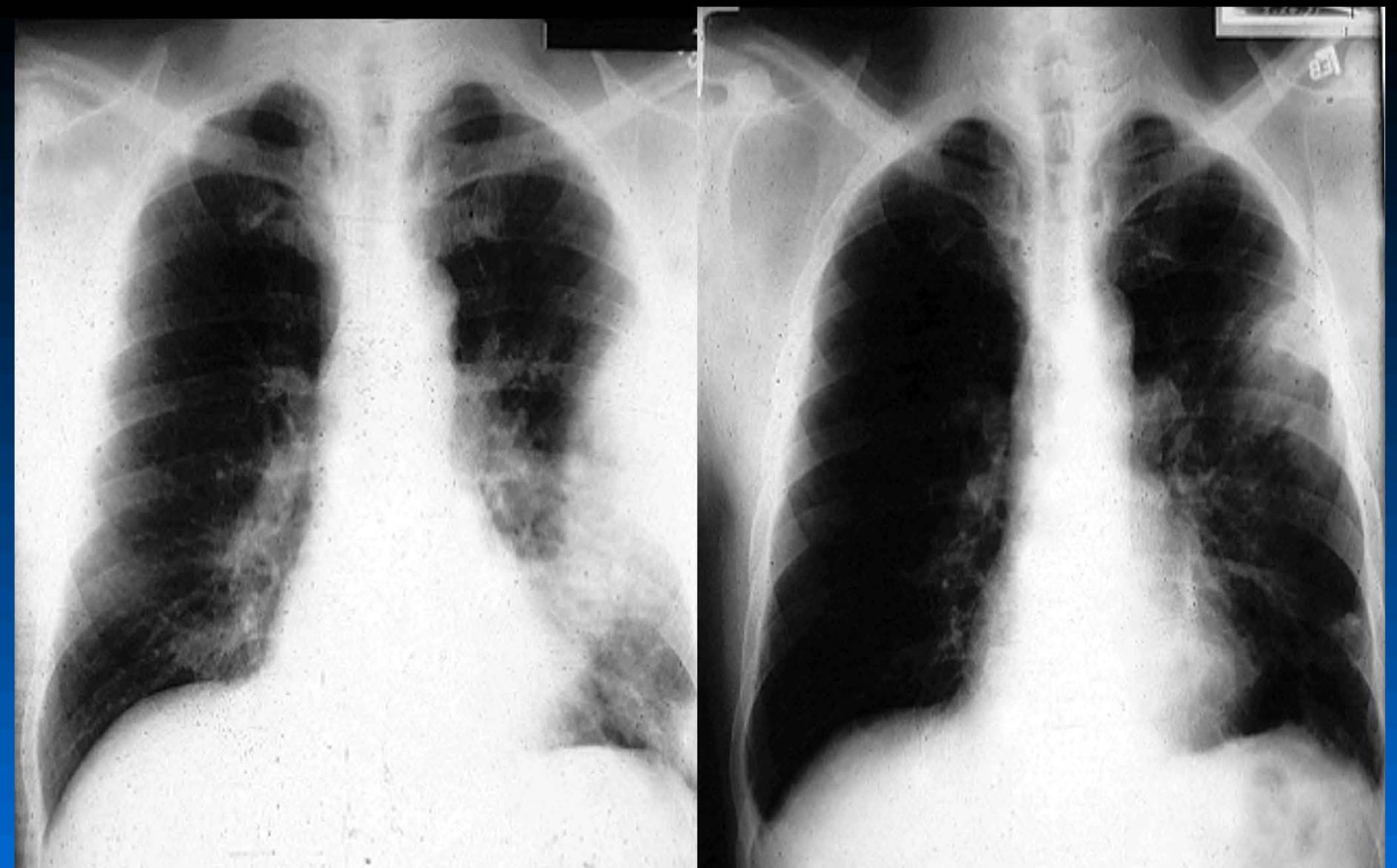
En las dos primeras semanas de tratamiento antimicrobiano

# Formas cavitarias: LED y esteroides



# Derrame pericárdico

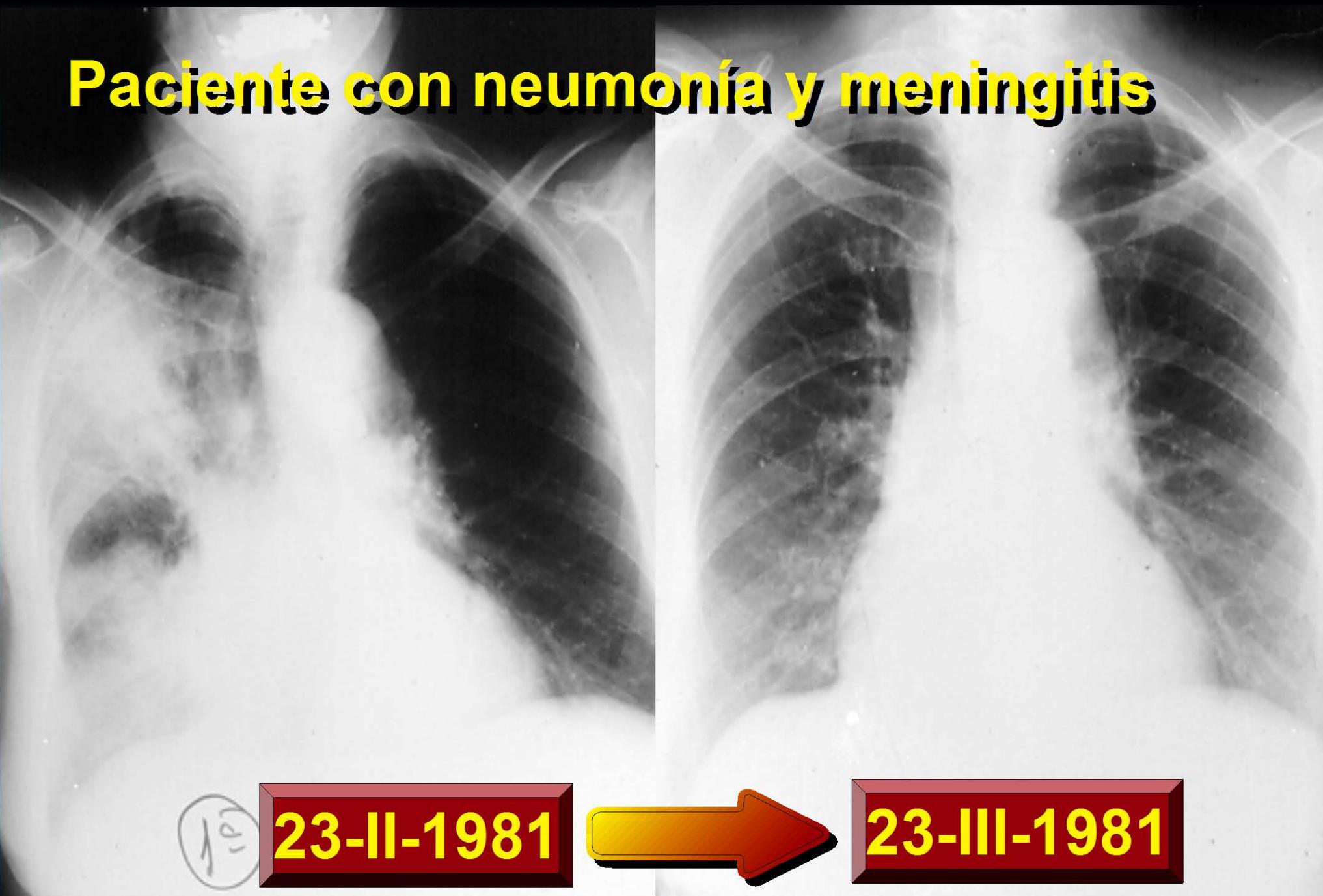




**La resolución suele comenzar en las 2 primeras semanas**

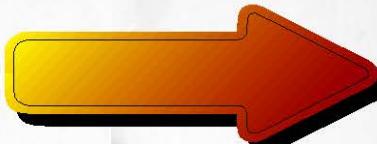
El deterioro radiológico **NO** debe alterar el **tratamiento** si el paciente mejora clínicamente

# Paciente con neumonía y meningitis



10

23-II-1981



23-III-1981

# TAC

---

- Infiltrados de **espacio aéreo** multilobares o multisegmentarios, bien circunscritos
- Areas de infiltrado en **vidrio deslustrado**
- **Cavitación** rara al inicio, pero puede aparecer posteriormente, sobre todo en inmunocomprometidos
- Raramente **derrame** pleural y **linfadenopatías**



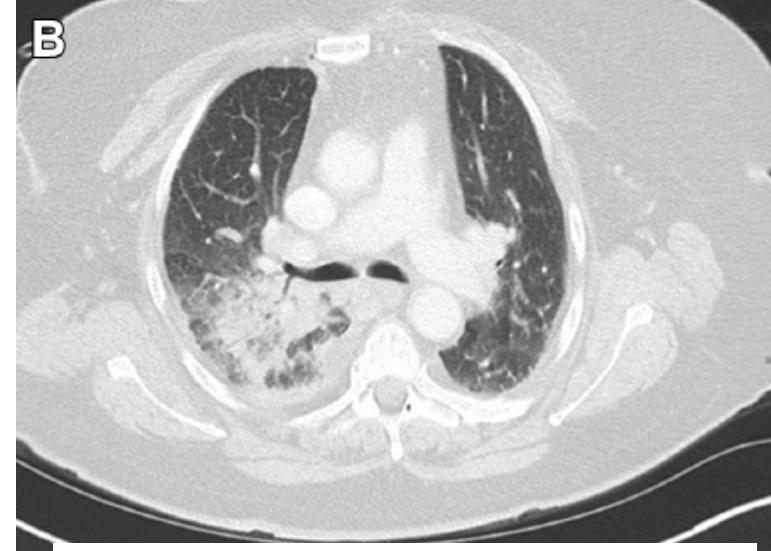
Cavitación



Nodular

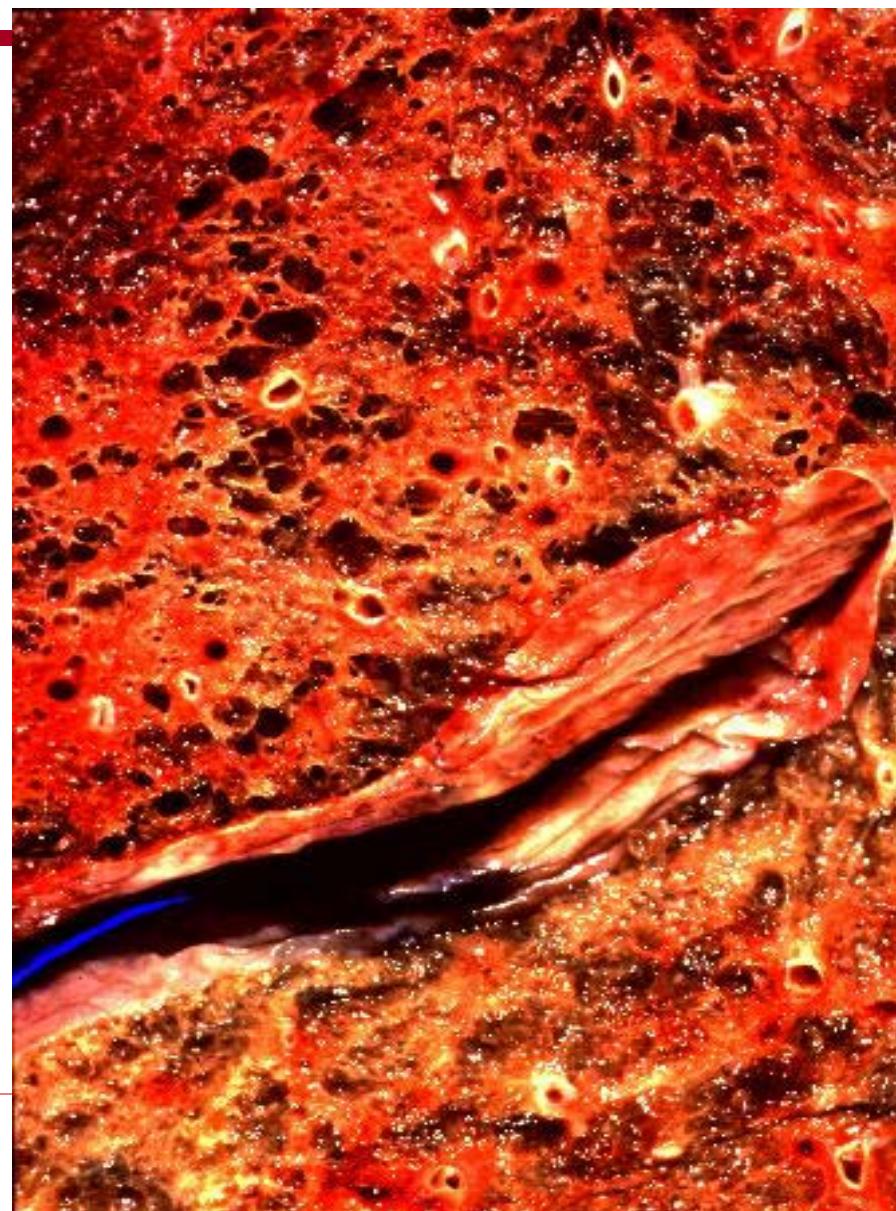


Halo invertido



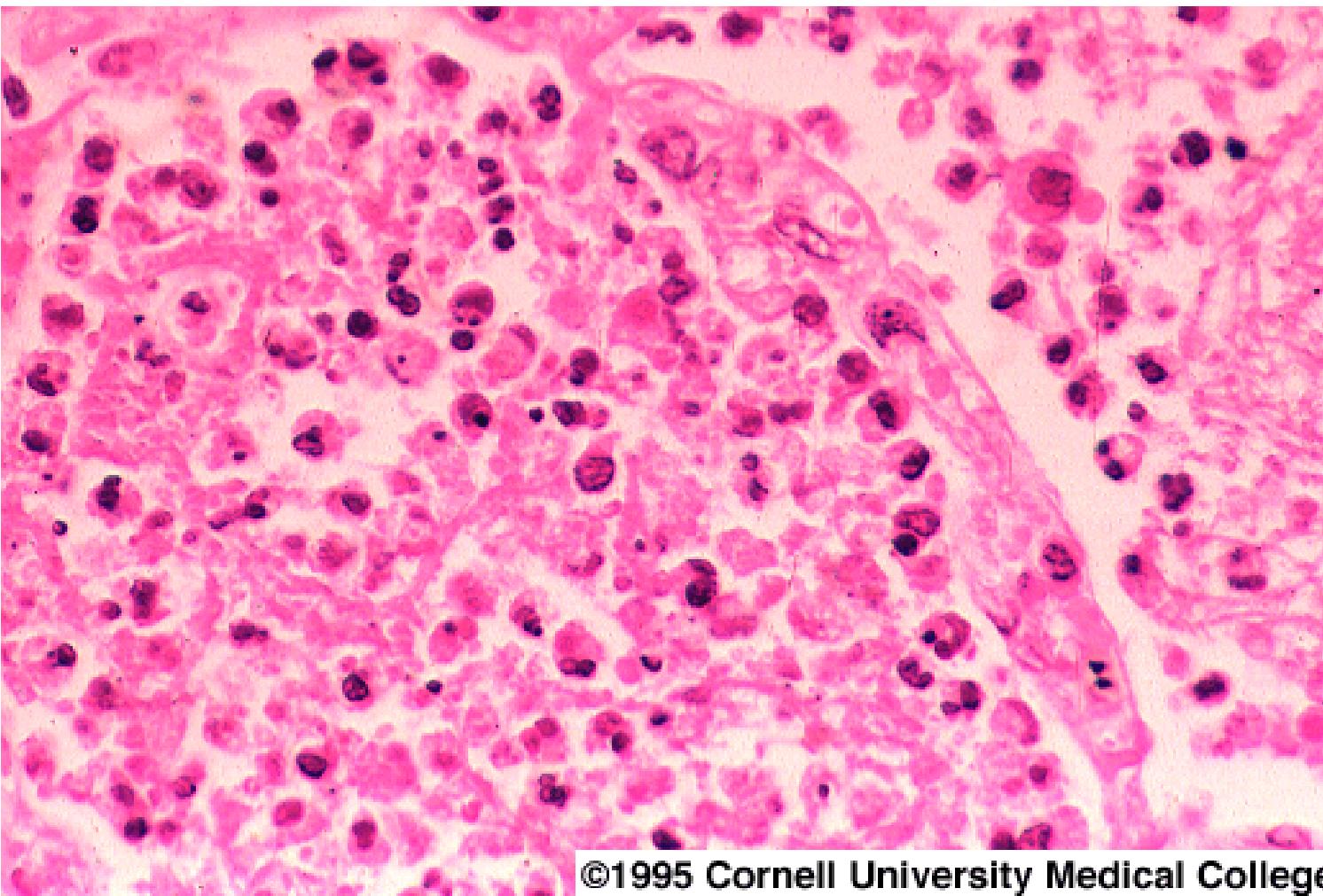
Parcheado con adenopatías

# A. Patológica



# Neumonía fibrino-purulenta

---



©1995 Cornell University Medical College

# Evolución

---

- **Recuperación lenta**

- Fatiga
- Síntomas neurológicos, neuromusculares
- Síndrome de distress postraumático
- Radiología por detrás de recuperación clínica





---

## **Los brotes nosocomiales son los que más duran y los que más letalidad tienen**

Letalidad en las comunitarias: 2,7%

Letalidad en las nosocomiales: 28,0%

# Pacientes inmunocomprometidos

---

- Más diseminación y más recidivas
- Más Cavitación y empiema
- Mayor mortalidad
- Más falsos negativos de la antigenuria

# Tratamiento dirigido



■ TTO precoz = mejor pronóstico

■ Coinfección es rara

■ **Levofloxacino y azitromicina**

- Bactericidas, elevada concentración intracelular
- Buena penetración pulmonar
- Activas frente especies de *Legionella* q producen clínica

■ Alternativas

- **Moxifloxacino, cipro, claritro, roxitro, doxiciclina**

# Tratamiento

**Table 1**  
Legionellosis treatment guidelines

	Severity	Antibiotics	Length	Commentary	Reference
French	Mild to moderate	Azithromycin	5 d 10 d in IC patients	—	<a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb.pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb.pdf</a>
	Severe	Fluoroquinolone	8–14 d 21 d in IC patients	Alternative: association fluoroquinolone and macrolide	
ESCMID	—	Levofloxacin or macrolide (azithromycin preferred)	8 d	—	Woodhead et al, <sup>89</sup> 2011
HNEH	—	Azithromycin	—	—	—
USA	—	Fluoroquinolone Azithromycin	8 d	—	Mandell et al, <sup>90</sup> 2007

Abbreviation: ESCMID, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

## Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

Roman Stets, M.D., Ph.D., Monica Popescu, M.D., Joven R. Gonong, M.D., Ismail Mitha, M.D.,  
William J. Schaffner, M.D., Lynne G. Johnson, M.D., and the Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia Study Group

**Table 2.** Investigator-Assessed Clinical Response at the Post-Treatment Evaluation According to Pathogen Detected at Baseline (Microbiologic Intention-to-Treat Population).\*

Pathogen Detected at Baseline	Omadacycline (N=204)		Moxifloxacin (N=182)	
	Patients with Pathogen	Patients with Clinical Response	Patients with Pathogen	Patients with Clinical Response
	no.	no. (%)	no.	no. (%)
Gram-positive aerobic bacteria				
<i>Streptococcus pneumoniae</i> †	61	52 (85)	56	49 (88)
Penicillin-susceptible	43	37 (86)	34	31 (91)
Macrolide-resistant	26	23 (88)	22	21 (95)
Tetracycline-resistant	10	10 (100)	5	5 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i> ‡	16	14 (88)	17	13 (76)
Penicillin-susceptible	11	8 (73)	11	9 (82)
Gram-negative aerobic bacteria				
<i>Haemophilus influenzae</i>	79	67 (85)	69	56 (81)
<i>H. parainfluenzae</i>	32	26 (81)	16	16 (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	15 (83)	17	13 (76)
Atypical bacteria, SAP definition of positivity§				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¶	118	109 (92)	106	97 (92)
<i>Legionella pneumophila</i>	70	66 (94)	57	50 (88)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ¶	37	35 (95)	37	36 (97)
Atypical bacteria, conservative definition of positivity**				
<i>M. pneumoniae</i> ¶	73	66 (90)	64	58 (91)
<i>L. pneumophila</i>	35	31 (89)	29	25 (86)
<i>C. pneumoniae</i> ¶	29	27 (93)	28	27 (96)

## PSI II-IV

- Once-daily aminomethylcycline
- IV or PO
- High concentrations in pulmonary tissues

# Considerar Legionella = Solicitar pruebas

- ¿cualquier
  - CAP moderado  
manifestación
  - NN (todas?)
  - Neumonías
  - Brotes
  - No respuesta a monoterapia con betalactámicos



# Legionelosis

---

- Manifestaciones **respiratorias**: neumonía atípica
- Manifestaciones **generales**: fiebre de Pontiac
- Manifestaciones **extrapulmonares**

# FIEBRE DE PONTIAC

---

- Cuadro febril “pseudo gripal”
- P. de incubación medio 36 h
- Fiebre, cefalea, mialgias
- No precisa comorbilidad
- Resolución espontanea



Pontiac, Michigan, where the first case was recognized

# FIEBRE DE PONTIAC

---

- *Legionella pneumophila*

- *Legionella micdadei* (UK)

- Lochgoilhead fever

- *Legionella longbeachae* (NZ)

- *L. feeleii, L. anisa*



Pontiac, Michigan, where the first case was recognized

# FIEBRE DE PONTIAC

---

- *Menor incidencia en series recientes. Suele reconocerse durante los brotes*
- Patogénesis no clara (toxinas, bacterias?)
- No acuerdo sobre la definición
- No precisa tratamiento

# Urine Antigen Tests Positive for Pontiac Fever: Implications for Diagnosis and Pathogenesis

**Paul H. Edelstein**

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia

---

(See the article by Burnsed et al. on pages 222–8)

- Sólo el 20-30% tienen antigenuria positiva
- Ninguno de los asociados a serotipos no Lp tipo 1

# Legionelosis

---

- Manifestaciones **respiratorias**: neumonía atípica
- Manifestaciones **generales**: fiebre de Pontiac
- Manifestaciones **extrapulmonares**

# Extrarespiratorias (con/sin neumonía)

---

- Celulitis y otras infecciones de piel y partes blandas
- Infección de herida quirúrgica
- Artritis séptica, infección de prótesis articular y osteomielitis
- Miocarditis, pericarditis, endocarditis sobre VN y VP
- Peritonitis
- Pielonefritis
- Meningitis y absceso cerebral

**Más especies  
distintas a *L.  
pneumophila***

# Manifestaciones cardíacas

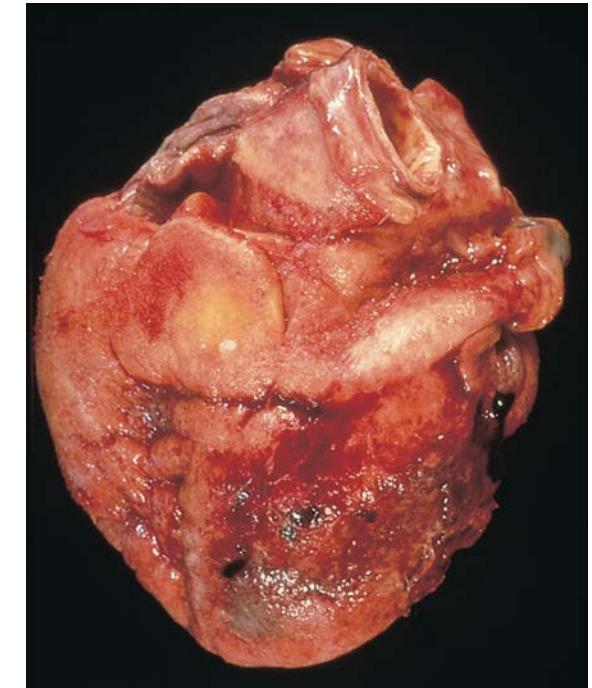
---

- Endocarditis, miocarditis, pericarditis
- Muy infrecuentes
- **Origen**
  - Pulmonar
  - Esternotomía (aclarado agua grifo)
  - Material contaminado (sondas ETE)

# Pericarditis y miocarditis

## ■ Bacteriemia de foco pulmonar

- Taponamiento
- Pericarditis constrictiva
  - Fiebre, dolor torácico, mialgias
  - Corticosteroides
- Miocarditis (desde asintomática a ICC)



# Derrame pericárdico

---



# Endocarditis por Legionella

---



## ■ Endocarditis con hemocultivos negativos

- DD Bartonella y Whipple y no infecciosas (vasculitis, etc)

## ■ Hallazgo microbiológico

- Evolución crónica (3-19 m tras cirugía)
  - Febrícula, MEG, pérdida de peso, fatiga
  - Destrucción valvular hasta ICC
- No fenómenos embólicos ni autoinmunes

# Endocarditis por Legionella

---

## ■ FR

- Válvula protésica y neumonía postoperatoria o síndrome postcadiotomía
- Brotes en la comunidad de neumonía seguida de EVP
- Comorbilidad (edad, DM, cardiopatía, tabaco, ID st Tx C)

## ■ ETE negativo. Vegetaciones mínimas o ausentes

## ■ Casos también en válvulas naturales

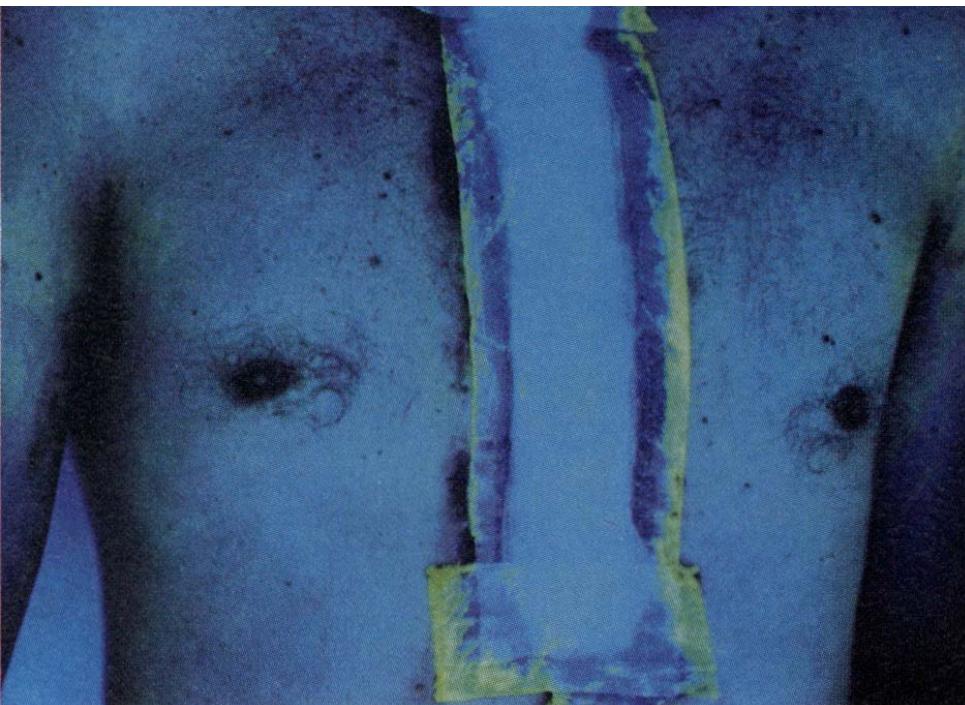
## ■ Mortalidad 10%. Tratamiento 3-6 meses

# Infección de herida quirúrgica

ORIGINAL ARTICLE BRIEF REPORT

## A Cluster of *Legionella* Sternal-Wound Infections Due to Postoperative Topical Exposure to Contaminated Tap Water

Philip W. Lowry, M.D., Rosalind J. Blankenship, R.N., Wilma Gridley, R.N., Nancy J. Troup, and Lucy S. Tompkins, M.D., Ph.D.



### Mock Sternal Dressing after Bathing of the Chest with Tap Water.

The area of fluorescence represents contact with tap water.

# Infección de herida esternal

---

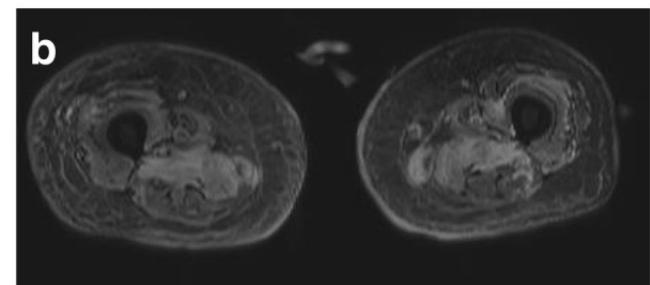
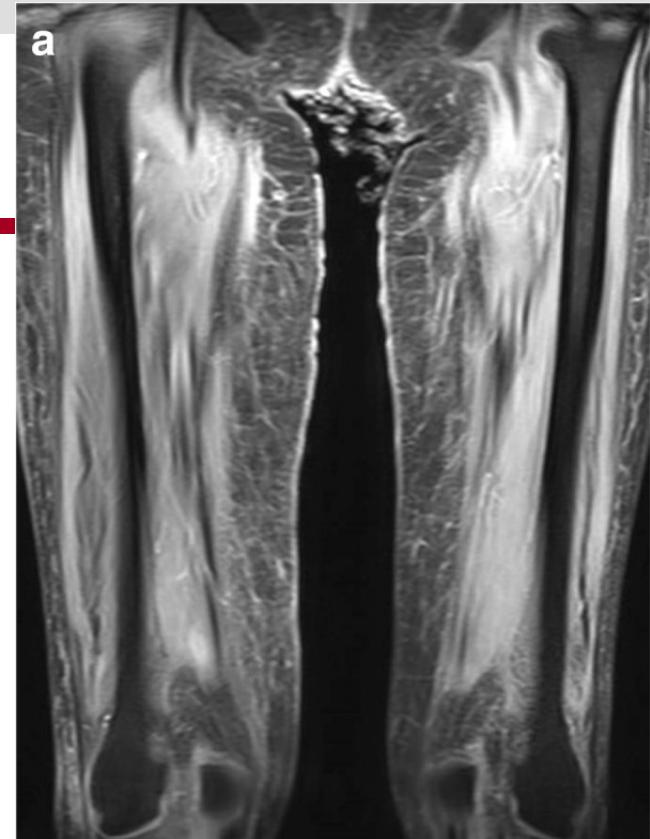
- Escasa supuración serosanguinolenta
- 80% con legionelosis diseminada en series de autopsia
  - Miocardio, médula, ganglios linfáticos, pericardio, riñones, válvulas protésicas
  - Muy escasa respuesta inflamatoria

# Infecciones diseminadas

---

- Series de autopsia: 80% diseminada
  - Miocardio, médula, ganglios linfáticos, pericardio, riñones, válvulas protésicas
  - Muy escasa respuesta inflamatoria

# Paniculitis

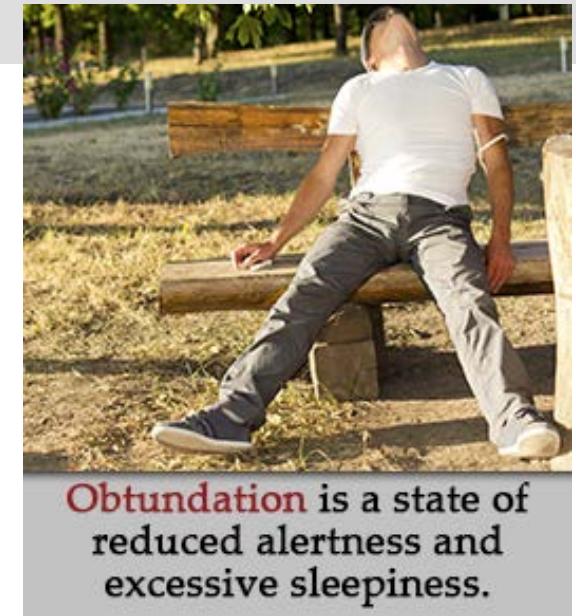


■ Placas induradas, estrías

■ Aumento captacion partes blandas

# Infecciones SNC

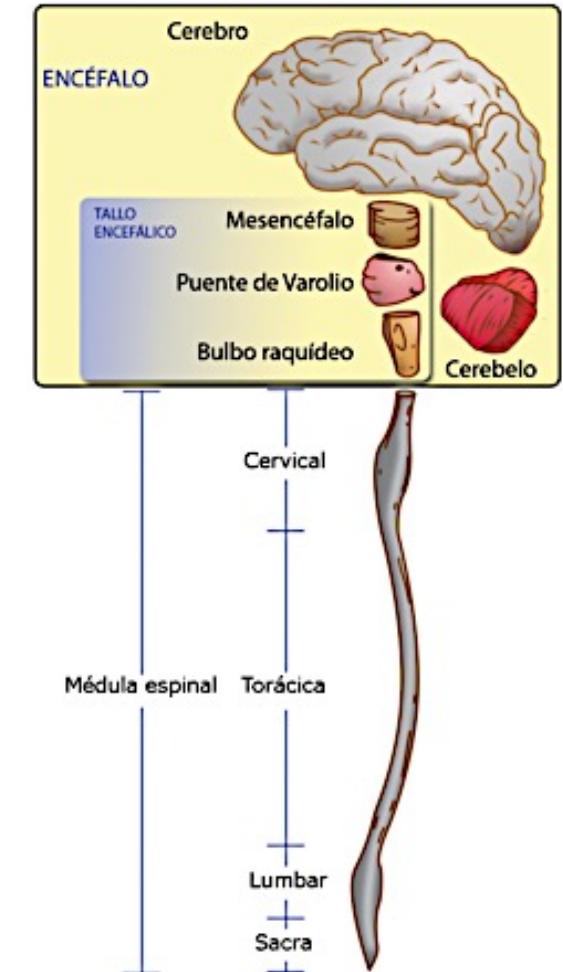
- 20-50% alteración estado mental
- **NO** infecciones específicas
  - Alteraciones similares a las de cualquier infección grave
    - Polineuropatía/miopatía paciente grave (+ el LD)
    - Hiperdensidades cuerpo caloso (RMN) y ataxia cerebelosa
    - Encefalomielitis inmunomediada, mielitis transversa
    - Guillain-Barré



# Infecciones SNC

- No datos en LCR
- No datos en autopsias
- No datos de imagen
- Menos frecuentemente reportados en la actualidad

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (humano)



# Otras manifestaciones, con/sin neumonía

## ■ Esplenomegalia y rotura esplénica espontánea

**Table 1**

Clinical characteristics of patients with spontaneous rupture of the spleen associated with *Legionella* pneumonia

Year (reference)	Age (years)/sex	Underlying conditions	Location of pneumonia	Interval between initial pneumonia and rupture, days	Antibiotic therapy	Complications before spleen rupture	Spleen pathology	Outcome
1990 (3)	63/M	None	Left side	11	Erythromycin + rifampicin	Liver failure Renal failure	Enlarged, soft	Died
1993 (4)	42/M	Moderate tobacco and alcohol use	Left basal	4	Cefotaxime + erythromycin	None	Enlarged	Survived
1996 (5)	52/M	None	Left lower lobe	5	Cefotaxime + erythromycin	None	Enlarged, splenitis	Survived
2008 (present case)	47/M	None	Right upper lobe	0	Clarithromycin + levofloxacin	None	Enlarged, splenitis	Survived

Shock hipovolémico brusco

Dolor abdominal

Anemización

## *Legionella micdadei*, a New Cause of Prosthetic Joint Infection<sup>▽</sup>

Ana Fernández-Cruz,<sup>1,\*</sup> Mercedes Marín,<sup>1,2,3</sup> Laura Castelo,<sup>1,†</sup> Rafael Usubillaga,<sup>1</sup>  
Pablo Martín-Rabadán,<sup>1,4</sup> Emilio Bouza,<sup>1,2,3,4</sup> and the GAIO (Group for the  
Assessment of Osteoarticular Infections) Study Group

- Primer caso de artritis protésica por *L. micdadei*
  - Artritis reumatoide. Curso indolente
- Se han reportado otras infecciones de materiales protésicos

■ Muchas gracias



# CIBERES Gregorio Marañón

---

