

## Legionelosis, ¿una nueva realidad en la República del Ecuador?

### Legionellosis: a new reality in the Republic of Ecuador?

Enrique Gea-Izquierdo<sup>1</sup>

#### Resumen

*La legionelosis es una enfermedad respiratoria de origen ambiental y alcance mundial. En este artículo se describen las principales características, epidemiología y ámbito de distribución, así como la relevancia de su análisis en la República de Ecuador. Se sugiere el estudio de la enfermedad como una de las contribuciones posibles de neumonía y la identificación de agentes origen de la misma. Su desarrollo podría promover la disminución de la mortalidad por neumonía, considerada como una de las principales causas de muerte en el país.*

**Palabras clave:** Ecuador, neumonía, legionelosis.

#### Abstract

*Legionellosis is a respiratory disease with environmental origin and worldwide scope. This article describes the main features, epidemiology and distribution of the disease, and the relevance of the analysis in the Republic of Ecuador. It is suggested the study of the disease as one of the possible contributions of pneumonia and the identification of the disease causative agents. The development could promote reduction of mortality due to pneumonia, which is considered one of the leading causes of death in the country.*

**Keywords:** Ecuador, pneumonia, legionellosis.

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2014  
Fecha de aceptación: 14 de febrero de 2015

<sup>1</sup> Ph.D., MPH, MOH & S, MSc. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina, Quito (Ecuador); Cátedra de Seguridad y Salud en el Trabajo, Universidad de Málaga (España).

**Correspondencia:** Enrique Gea-Izquierdo. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina, Planta 11, Av. 12 de Octubre, Quito (Ecuador). [enriquegea@yahoo.es](mailto:enriquegea@yahoo.es)

## INTRODUCCIÓN

La legionelosis es una enfermedad causada por una bacteria perteneciente a la familia Legionellaceae. Esta comprende un género, *Legionella*, con un total de 40 especies y más de 50 serogrupos. Para la especie *Legionella pneumophila* se han descrito 14 serogrupos (1). Más de la mitad de las especies han estado implicadas en infección humana (2), sin embargo, la causa más común de legionelosis es por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 (3, 4) y el serogrupo más frecuente en el ambiente (5). *Legionella pneumophila* es responsable del 90 % de los casos, siendo los serogrupos 1, 4 y 6 los más relevantes, seguida de *Legionella micdadei* (responsable del 10 %), *Legionella bozemanii*, *Legionella longbeachae* y *Legionella dumoffii* (6).

La *Legionella* es una bacteria que tiene forma de bacilo y dimensiones que oscilan entre 1,5-5 µm de largo por 0,5-0,7 µm de ancho. La familia Legionellaceae se tiñe deficientemente con el método de Gram, y se manifiestan técnicas especiales, como las de fluorescencia, las argénticas de Dieterle y Warthin-Starry o la de Giménez. Las especies se cultivan mal en medios artificiales, utilizan mejor los aminoácidos (catabolizados por el ciclo de Krebs) que los hidratos de carbono como fuente de energía y para su crecimiento se necesita L-cisteína. El medio selectivo más empleado es el CYE-agar (charcoal yeast extract), suplementado con ácido α-cetoglutarico.

*Legionella pneumophila* es catalasa y oxidasa-negativo, nitrato y ureasa-negativo y gelatinasa-positivo. Es móvil, y en la mayoría de las cepas de aislamiento primario puede observarse un flagelo polar único y numerosas fimbrias. Posee una membrana citoplasmática trilaminar interna, una capa de

peptidoglicano y una membrana trilaminar externa con una proteína de peso molecular 24 000-29 000 daltons, la cual forma canales permeables a los iones en contacto con las membranas lipídicas.

La bacteria no presenta formas de resistencia, y aunque crece mejor en ambientes aeróbicos, tolera concentraciones pequeñas de dióxido de carbono, y puede sobrevivir en un amplio intervalo de temperaturas con temperatura óptima de crecimiento entre 35-37 °C. Por lo tanto, es una bacteria termotolerante, con posibilidad de crecimiento entre los 20-45 °C, y sobrevive entre 40-60 °C y muere a los 70 °C. El microorganismo persiste meses en el agua de grifos y en el agua destilada. Además existen algunas especies de *Legionella*, como *Legionella longbeachae*, que han sido aisladas en tierra, aunque de manera ocasional, siendo además una especie que se presenta más fuera de Europa (7). Se debe resaltar que en ningún caso existe transmisión directa de persona a persona.

Dentro del término “legionelosis” se incluyen distintas formas: la enfermedad del legionario, la fiebre de Pontiac y la fiebre de Lochgoilhead. De las formas clínicas de presentación, las más importantes son las dos primeras. La primera como cuadro neumónico y la segunda como proceso febril de tipo gripal, de carácter leve.

La fiebre de Lochgoilhead es una enfermedad muy parecida a la fiebre de Pontiac, pero es causada por *Legionella micdadei*.

La enfermedad del legionario y la de Pontiac tienen su origen en el agente biológico *Legionella pneumophila*. La enfermedad del legionario es la más conocida. Es una forma de neumonía causada por la inhalación de

aerosoles; entendidos estos como pequeñas gotas de agua generadas al trasegar masas de agua a través de una corriente de aire que contienen la bacteria. Aunque la enfermedad puede afectar a personas sanas, sí es cierto que existe una zona de riesgo que comprende: personas de tercera edad, alcohólicos, personas inmunodeprimidas, fumadores, diabéticos, pacientes con enfermedades crónicas, respiratorias (broncopulmonares) y renales.

La enfermedad se presenta generalmente en personas con edades comprendidas entre 40 y 70 años, y es más frecuente (de dos a tres veces más) en varones que en mujeres y rara en niños.

Es una enfermedad de pronóstico grave que con frecuencia requiere hospitalización y en algunos casos cursa fatalmente.

### **DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD. SÍNTOMAS**

El periodo de incubación de la legionelosis comprende desde la infección hasta la aparición de los primeros síntomas que suele ser de 2-10 días (5 a 6 días es más frecuente), aunque en algunos casos es variable, y se puede describir periodos de hasta 3 semanas. Se caracteriza por fiebre elevada, dolor de cabeza, mialgias y con frecuencia aparecen síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos. Las manifestaciones del sistema nervioso suelen ser variadas; la más frecuente es la alteración del estado mental. Presenta una mortalidad de 10-15 %.

En cambio, para la fiebre de Pontiac el periodo de incubación suele ser de 4-60 horas (mayor frecuencia de 24 a 48 horas) y alcanza una tasa de ataque hasta del 95 % y es pequeña (menor al 5 %) en la enfermedad pulmonar.

Se trata de un proceso gripal agudo con un periodo de incubación corto. Se caracteriza por malestar general, intensas mialgias, fiebre y cefaleas, sin afección de los pulmones. La evolución es corta y generalmente benigna (8).

Asimismo, se ha detectado la presencia de diferencias entre adultos y niños en el cuadro clínico de la fiebre de Pontiac. En comparación con los adultos, los niños suelen experimentar menores síntomas característicos y falta de secuelas (9).

La tasa de ataque (número de enfermos/número de personas expuestas) en brotes es de 0,1 a 5 % en población general; la letalidad en la comunidad supone menos del 5 %, pero puede llegar a ser del 15 o 20 % si no se instaura un tratamiento antibiótico adecuado.

En los casos nosocomiales, la frecuencia oscila entre el 0,4 y 14 % y la letalidad puede llegar a ser del 40 %, incluso alcanzar el 80 % en pacientes inmunodeprimidos sin tratamiento adecuado (10).

### **EPIDEMIOLOGÍA Y ECOLOGÍA**

El primer brote de legionelosis identificado ocurrió en un hotel de Pensilvania (Estados Unidos) en 1976 y afectó a los participantes en una Convención de la Legión Americana. Desde entonces, numerosos brotes epidémicos, así como casos aislados, han sido detectados en todo el mundo, principalmente en hoteles y otras grandes edificaciones.

En la actualidad, el turismo y la estancia en hoteles son considerados un factor de riesgo muy importante. Estudios indican que alrededor de un 50 % de los hoteles,

tanto en Gran Bretaña como en España, están colonizados por *Legionella* sp. en alguna parte de su red hídrica. Estas cifras son similares a las detectadas en otras partes de Europa y del mundo, lo cual denota que se trata de una bacteria mundialmente distribuida y extraordinariamente ubicua (11).

La bacteria se puede presentar de forma esporádica (casos aislados) o en forma de brotes epidémicos de gran trascendencia. De hecho, la frecuencia de aparición de la enfermedad es bastante relevante, y constituye uno de los tipos de neumonía infecciosa más frecuente en el mundo desarrollado.

Aunque la mayoría de los casos se consideran esporádicos, sí es cierto la necesidad de análisis, buscando la fuente de propagación del agente y la realización de comparativos entre pacientes afectados y muestras de agua recogidas.

Los estudios epidemiológicos que se realizan cuando aparecen brotes o casos suelen llevar a asociarlos con sistemas, equipos o edificios, intentando precisar con la ayuda de las pruebas microbiológicas el foco de infección.

La *Legionella* es una bacteria ampliamente distribuida en los ambientes acuáticos tanto naturales como antrópicos. Es capaz de sobrevivir en un variado intervalo de condiciones fisicoquímicas (conductividad, pH...). La presencia de materia orgánica, material de corrosión, microorganismos (amebas) y lodos, entre otros, favorece su desarrollo, y en algunos casos le sirven como nutrientes. En otros lugares, como puede ser el del laboratorio, necesita medios de cultivo enriquecidos, en el que la L-cisteína y el hierro son fundamentales.

El hierro es un elemento que influye en el desarrollo de la bacteria en ciertos sistemas producidos por el hombre y, puede servir en ciertas condiciones de temperatura y nutrientes como indicador de control de las instalaciones.

En principio los sistemas donde recircula agua son lugares potenciales de presencia de la bacteria y, por tanto, bajo condiciones medioambientales específicas, de desarrollo de la misma (12). En este tipo de sistemas muchas veces el agua se encuentra saturada de oxígeno, con exposición a la luz solar, rango de temperatura de funcionamiento entre 30 y 60 °C y niveles de pH entre 6-9; lo que puede favorecer la proliferación de nutrientes y generar un hábitat idóneo para el desarrollo de la bacteria. Si a esto le añadimos un deficiente mantenimiento higiénico-preventivo, la situación puede ser absolutamente crítica. Es cierto que no siempre se cumplen estos condicionantes en las distintas instalaciones y, curiosamente, aun en medios en teoría totalmente satisfactorios puede presentar contaminación biológica. En algunos circuitos de agua en recirculación puede darse este caso, y si no se realizan los tratamientos de control del agua es probable se desarrollen microorganismos.

Este crecimiento "natural" en medios no controlados puede tener una elevada relevancia tanto por la afectación de la propia circulación como por la "protección" que ejerce sobre otros microorganismos.

La formación de "biopelículas" es esencial para la *Legionella* como "refugio" frente a condiciones adversas del agua, en parte inducidas por el ser humano en su afán de controlar la bacteria por medio de los distintos tratamientos.

En algunos aparatos o sistemas, como pueden ser los intercambiadores de calor y las conducciones de agua caliente sanitaria, la contaminación biológica puede influir de forma específica en el flujo de agua circulante, impidiendo en el primer caso la transferencia de calor, aumentando la corrosión y dañando seriamente la instalación.

Los materiales de corrosión y las incrustaciones presentes en las conducciones de los sistemas de refrigeración, de aporte de agua de suministro y resto de sistemas facilitan la presencia de la bacteria, su desarrollo y, por ende, el alcance de concentraciones críticas.

La existencia de ramales o de tramos de conducción "ciegos" o de uso infrecuente, la disminución del flujo de agua, los materiales de las conducciones o de los elementos auxiliares y el estancamiento del agua (minutos u horas) favorece la formación de "biocapas", y estas, el crecimiento de la bacteria.

Asimismo, la formación de "biopelículas" protege a la *Legionella* de la acción de los biocidas y de otros mecanismos preventivos para su control, como puede ser el "choque térmico". Adicionalmente, el efecto térmico sobre las conducciones puede ser perjudicial, ya que incrementa las deposiciones calcáreas y de materia orgánica, aunque a veces es preferible a la dosificación de cloro, ya que el mantenimiento de su concentración en el agua caliente suele ser complicado.

Otros ejemplos de factores que podrían influir en el desarrollo de la bacteria son: la despresurización de las plantas más altas en momentos de máximo consumo, la rotura de conducciones durante la instalación, la irrupción de elementos externos de los diferentes sistemas del interior, la reparación y puesta

en marcha de una bomba de recirculación (por aporte de agua estancada de la bomba al circuito), etc.

Es conocido el factor potenciador que ejerce la presencia de microorganismos que se han introducido en los diferentes sistemas sobre el desarrollo de la *Legionella*. En el caso de los sistemas de refrigeración, los microorganismos son introducidos a través del aire o agua de aporte. El pH y la temperatura del agua del circuito de los equipos suelen ser ideales para el desarrollo de la bacteria (13). Los microorganismos más usuales suelen ser hongos, algas y bacterias. El control bacteriano suele ser tarea complicada, ya que el efecto ejercido sobre algunas especies en particular puede ser parcial o totalmente nulo sobre otras. La colonización de los diferentes sistemas por parte de microorganismos en ocasiones puede afectar el funcionamiento de los mismos, formando depósitos o actuando como agentes directos o indirectos de la corrosión. En el caso de los sistemas de refrigeración, se trata el agua del circuito con ánimo de controlar las poblaciones microbianas. Las poblaciones suelen mantenerse a unos niveles determinados, tolerables por el sistema, sin llegar a la "desinfección completa". El crecimiento biológico en los circuitos de refrigeración sigue una evolución exponencial, con una gran proliferación cuando la cantidad de microorganismos empieza a ser alta. Es ahí donde radica la importancia de mantener el "umbral" de las distintas poblaciones microbianas con objeto de que no se produzca el aumento o se pueda llegar hasta niveles irreversibles.

Por lo tanto, la bacteria es capaz de colonizar los medios fabricados por el hombre partiendo de los de origen natural. Es a través de los primeros y a lo largo de la red de distribución

de agua de los distintos núcleos urbanos como se distribuye hasta llegar al agua sanitaria e incluso otros tipos sistemas, como pueden ser el riego, sistemas industriales, etc.

Una vez que la bacteria ha colonizado estos medios, y siempre que se presenten elementos favorecedores (amplificadores), nutrientes determinados, acumulación de sustancias que le puedan servir para “protegerse” frente a situaciones adversas, etc., será capaz de desarrollarse con máximo riesgo si hay producción de aerosoles (p.ej.: bañeras de hidromasaje, duchas, algunos aparatos de enfriamiento de agua) que sirvan para su dispersión.

Cuando las gotas del aerosol tienen un tamaño que oscila en torno a las 5  $\mu\text{m}$  y existe presencia de la bacteria, su transporte e inhalación puede conseguir su entrada en los pulmones. Cuánto más pequeña sean las gotas más tiempo pueden permanecer en suspensión en el aire, penetrando con más facilidad en las fracciones internas del sistema respiratorio.

En personas sanas es difícil que se desarrolle la enfermedad siempre que su sistema inmunológico funcione correctamente y los niveles de carga sean bajos; aunque existe bastante variabilidad dependiendo de otros factores, como puede ser la temporalidad de exposición. De esta forma, el hecho de que se identifique la presencia de la bacteria en un sistema determinado no es condición suficiente para que se desarrolle la enfermedad; en ello influye la totalidad de los factores contemplados. En realidad, el microorganismo tiene que alcanzar un determinado nivel de concentración para la afectación de personas inmunodeprimidas, y existe además un tiempo variable de exposición.

Las investigaciones realizadas sobre la dispersión del aerosol con las bacterias han puesto de manifiesto de distinta manera que pueden ser desplazadas varios kilómetros. Por lo tanto, es importante el control de los aerosoles que son emitidos al exterior, ya que influirán en las actividades que se realicen en el entorno.

En el caso de los sistemas de intercambio aire-agua (torres de refrigeración, condensadores adiabáticos y evaporativos), los aerosoles son lanzados con la corriente de aire caliente que sale de aquellos, y una vez en el exterior, cuando cesa el impulso con que fueron emitidos, las gotas de agua más pequeñas son transportadas por el viento a una cierta distancia. Dependiendo de las condiciones meteorológicas existentes y la ubicación del equipo, las microgotas pueden alcanzar varios cientos de metros o más. Es por ello la importancia de que este tipo de equipos se encuentren en lugares estratégicos, lo más lejos posible de zonas donde se encuentren personas (oficinas, parques de ocio, etc.), con objeto de que los aerosoles se dispersen lo máximo posible (bajando la concentración de bacterias) por el viento y disminuya el riesgo potencial. El incremento en la evaporación de las gotas en forma de aerosol eliminará las bacterias y la deposición de las mismas sobre el suelo contribuirá de manera positiva al control de la propagación.

Los lugares idóneos para la instalación de estos equipos es la cubierta de los edificios.

Para los humectadores y aparatos de enfriamiento evaporativo, los aerosoles son casi siempre emitidos en ambientes interiores, con lo cual es más fácil su inhalación por parte de personas. En este caso, el mantenimiento que se debe hacer a los diferentes sistemas es



esencial a la hora de preservar unas buenas condiciones de salud.

## ÁMBITOS DE LA BACTERIA

Además del ámbito comunitario, las infecciones nosocomiales a menudo son causadas por patógenos oportunistas como la *Legionella pneumophila*, la cual puede originar la legionelosis con desarrollo fatal en individuos inmunodeprimidos. La infección puede ocurrir por inspiración de un aerosol contaminado o por aspiración de agua contaminada. Por ello, un gran número de infecciones comunitarias, nosocomiales o relacionadas con los viajes han sido documentadas. Para las primeras la ruta más frecuente de transmisión es la aspiración, a menudo de grifos y duchas, mientras que para las relacionadas con los viajes son los aerosoles transportados (14).

## MECANISMOS MOLECULARES. PATOGÉNESIS

Las bacterias del género *Legionella* son parásitos intracelulares y mayormente patógenas de los humanos. Se unen a receptores de superficie, penetran en las células eucarióticas e inician afecciones complejas durante la fagocitosis. Estos problemas incluyen la inhibición de desencadenamientos oxidativos, una disminución en la acidificación fagosómica, el bloqueo de la maduración del fagosoma y cambios en el tráfico organelar.

Los mecanismos moleculares del parasitismo intracelular en *Legionella* sp. aún no están claros (15).

Las estructuras de superficie que amplían la infección incluyen lipopolisacáridos, flagelos, pili tipo IV, poros de la membrana y la Mip propil-prolina isomerasa.

La respuesta de fase estacionaria y las funciones en la adquisición de hierro de la bacteria juegan un papel importante en la patogénesis, como un número de loci, incluyendo genes *pts*, *mil* y *enh*. Se debe resaltar que son relevantes los avances en la descripción de la patogénesis a través de la identificación de genes que permiten al microorganismo el "bypass" de las vías endocíticas de los protozoos y las células humanas. De hecho, la patogénesis de la legionelosis se debe a la habilidad de la bacteria de invadir y crecer entre los macrófagos alveolares, y se cree ampliamente que esta habilidad resulta de una adaptación a los nichos intracelulares en la naturaleza (16).

Para la resistencia de los macrófagos frente a la bacteria, los primeros son influidos por interferón producido por linfocitos T activados. En particular, se sabe que el interferón tiene un papel crucial en la activación de los macrófagos para resistir la infección por *Legionella pneumophila*.

Varias citoquinas que definen la actividad celular Th1 vs. Th2 helper son también importantes en la regulación de la resistencia versus susceptibilidad a este microorganismo (17).

## SITUACIÓN DE PARTIDA EN ECUADOR

La Salud se plantea desde una mirada intersectorial que busca garantizar condiciones de promoción de la misma y prevención de enfermedades que refuercen las capacidades de las personas para el mejoramiento de la calidad de vida.

Las enfermedades crónicas se encuentran entre las primeras causas de muerte en el país.

Respecto a la población femenina, las enfermedades más relevantes son las cardiovas-

culares (hipertensión arterial e isquemia cardiaca), seguidas de la diabetes, enfermedades cerebrovasculares y neumonía.

En la población masculina, las enfermedades crónicas no transmisibles comparten las primeras causas de muerte con las agresiones y los accidentes de tráfico.

Entre las principales causas de mortalidad general (18), la "influenza y neumonía" presentan una tasa de mortalidad de 20,09 (por 100000 habitantes), con 3067 casos en 2010 y un porcentaje del 4,92 sobre el total de las causas.

La neumonía constituye un objetivo prioritario de salud; respecto a la cual se presentan ciertas carencias en la identificación de determinados agentes origen de la enfermedad. Esto puede deberse a la falta de recursos económicos, el desconocimiento de la metodología de muestreo y determinación de microorganismos, infradiagnóstico, deficiente funcionamiento del sistema de vigilancia epidemiológica, etc. Por ello se justifica el interés por el estudio de la legionelosis en Ecuador como contribución parcial respecto a la neumonía.

## CONCLUSIÓN

La legionelosis es una causa importante pero poco común de neumonía nosocomial o adquirida en la comunidad con riesgo para la vida.

Se requieren estudios en profundidad que definan el estado de la enfermedad en América del Sur, y especialmente en Ecuador (19). Ello conducirá indudablemente a una mejora de la calidad de vida de la población y, en el caso que corresponda, a la contribución de la reducción de la tasa de mortalidad por neumonía del país.

**Conflicto de interés:** ninguno.

**Financiación:** Universidad de Málaga.

## REFERENCIAS

1. Benson RF, Thacker WL, Wilkinson HW, Fallon RJ, Brenner DJ. *Legionella pneumophila* serogroup 14 isolated from patients with fatal pneumonia. *J. Clin. Microbiol* 1988; 26(2): 382.
2. Lo Presti F, Riffard S, Vandenesch F, Reyrolle M, Ronco E, Ichai P, Etienne J. The first clinical isolate of *Legionella parisiensis*, from a liver transplant patient with pneumonia. *J. Clin. Microbiol* 1997; 35(7): 1706-1709.
3. Reingold AL, Thomason BM, Brake BJ, Thacker L, Wilkinson HW, Kuritsky JN. *Legionella* pneumonia in the United States: the distribution of serogroups and species causing human illness. *J. Infect. Dis* 1984; 149: 819.
4. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch. Intern. Med* 1994; 154: 2417-2422. Doi: 10.1001/archinte.1994.00420210049006
5. Bartlett CRL, Kurtz JB, Hutchison JG, Turner GC, Wright AE. *Legionella* in hospital and hotel water supplies. *Lancet* 1983; ii: 1315.
6. Junta de Andalucía, Consejería de Salud, Dirección General de Salud Pública y Participación, Sector de Salud Ambiental. *Manual para la Prevención y Control de la Legionelosis, Aspergilosis y Tuberculosis en Instalaciones Sanitarias*. Sevilla; 2002.
7. Gea-Izquierdo E. *Legionella longbeachae* as approach towards a new medium of *Legionellae* transmission. *Air Water Borne Dis* 2012; 1: e118. doi: 10.4172/2167-7719.1000e118
8. Gobierno de las Islas Baleares, Consejería de Salud y Consumo, Dirección General de Salud Pública y Participación. *Manual de prevención y control de la legionelosis*; 2003.
9. Luttichau R, Vinther CC, Uldum SA, Moller JS, Faber M, Jensen JS. An outbreak of



- Pontiac fever among children and adults following a whirlpool bath. *Ugeskr. Laeger* 1999; 161(23): 3458-3462.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública, Subdirección General de Sanidad Ambiental. *Recomendaciones para la prevención y control de la legionelosis*; 1999.
  11. Crespi Rotger S. *Legionella y legionelosis: Normas básicas de prevención y control de instalaciones hoteleras*. Fundación Barceló; 1993.
  12. Gea-Izquierdo E. Multiple regression as a preventive tool for determining the risk of *Legionella* spp. *Univ. Sci* 2012; 17(1): 64-71.
  13. Gea-Izquierdo E. Legionnaires' disease prevention in water cooling systems. *Dyna* 2011; 78(165): 9-17.
  14. Jaresova M, Petrickova K, Korcakova L, Bohmova R, Puchmajerova J, Zazula R, Striz, I, Totusek P, Hlozaneck I. *Legionella pneumophila* airway colonisation in patients admitted to hospital. *Indoor and Built Environment* 2003; 12(1-2): 25-29.
  15. Belyi, Y. Intracellular parasitism and molecular determinants of *Legionella* virulence. *Int. Microbiol* 1999; 2(3): 145-154.
  16. Cianciotto NP. Pathogenicity of *Legionella pneumophila*. *Int. J. Med. Microbiol* 2001; 291(5): 331-343. Doi: 10.1078/1438-4221-00139
  17. Friedman H, Yamamoto Y, Klein TW. *Legionella pneumophila* pathogenesis and immunity. *Semin. Pediatr. Infect. Dis* 2002; 13(4): 273-279.
  18. SENPLADES. Consejo Nacional de Planificación. Plan Nacional de Desarrollo/Plan Nacional para el Buen Vivir 2013-2017; 2013.
  19. Gea-Izquierdo E. Epidemiología, prevención y control de las enfermedades respiratorias: La legionelosis a debate. En: *I Simposio Internacional de Salud y Ergonomía Ocupacional* (Universidad Internacional SEK, Libro de Actas). Quito; 2012.