

UTILIDAD DE LA PUNCIÓN LUMBAR EN EL PACIENTE CON SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO Y FIEBRE

Autores: García, Mariano; Talamonti, Lionel; Amillategui, José Manuel; Montero, Javier; Montero, Antonio; Carlson, Damián; Parodi, Roberto; Greca, Alcides.

Lugar: Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario.

INTRODUCCIÓN

Los estados confusionales agudos constituyen un motivo de consulta frecuente en pacientes añosos. Hasta un 30 % lo presenta en algún momento, ya sea como motivo de internación o durante la misma (1,2). La incidencia de síndrome confusional agudo (SCA) aumenta progresivamente a partir de la cuarta década de vida (3). Si bien existen varias definiciones, se entiende por estado confusional, la alteración aguda de la conciencia caracterizada por déficit de atención, con menor velocidad y claridad en el pensamiento (4).

En la práctica clínica, con frecuencia se presentan pacientes con SCA y fiebre, en los cuales se encuentra una causa extrameníngea de fiebre. Habitualmente se atribuye a dicha causa el deterioro del estado de conciencia y no se realiza punción lumbar para descartar compromiso meníngeo concomitante.

La conducta de realizar tomografía axial computada (TAC) y posteriormente punción lumbar (PL), si no hay contraindicaciones para ésta, parece imponerse cuando un paciente confuso y febril presenta síndrome meníngeo o no se detecta una causa clara para la fiebre. Sin embargo, cuando existe una causa extrameníngea demostrable, la conducta respecto a la realización de PL es controvertida, no habiendo estudios que evalúen la utilidad del procedimiento en este grupo de pacientes. Los estudios clínicos randomizados son difíciles de realizar en pacientes con deterioro del estado de conciencia. De ahí que las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de pacientes con SCA estén basadas en observaciones clínicas y en opiniones de expertos (5).

La mortalidad de los SCA es alta y es un factor independiente de ésta, cualquiera sea la patología causal. En un estudio la mortalidad al mes y a los 6 meses fue de 14 y 22 % respectivamente, aproximadamente 2 veces mayor que la de pacientes sin SCA (6). Incluso en estudios en los cuales la

mortalidad se ajustó para otras variables intervinientes, el SCA fue un factor independiente a los 6 y 12 meses de la hospitalización (7,8). Se estima que el 15 a 26 % de los pacientes añosos con SCA mueren durante la internación, habitualmente como resultado del proceso patológico responsable (9,10).

Debido a esto surgió la inquietud de realizar un estudio para demostrar si la punción lumbar es útil en pacientes con síndrome confusional agudo y fiebre en los cuales se encuentra una causa extrameningea evidente para la misma.

Establecer oportunamente el diagnóstico de meningitis implica cambios significativos en la elección del tratamiento, la duración del mismo y de la hospitalización, la dosis y la vía de administración de los antibióticos, así como diferencias en las posibles complicaciones. Además, la PL es un procedimiento de escaso riesgo con muy baja morbilidad (11).

Objetivo: Comparar la incidencia de meningitis en pacientes con SCA y fiebre, con y sin causa extrameningea demostrable que justifique el cuadro febril.

Población estudiada: Se incluyeron todos los pacientes mayores de 50 años, de ambos sexos, que presentasen fiebre y SCA, admitidos en el hospital en el período comprendido entre junio de 2005 y noviembre de 2006. Se excluyeron aquéllos con antecedentes de infección por HIV y los que hubieran estado internados en las últimas 72 horas.

Intervenciones: Se realizó punción lumbar (PL) y se analizó el líquido cefalorraquídeo (estudio citofísico químico, bacteriológico).

Variables estudiadas: Los pacientes con SCA y fiebre fueron divididos en dos grupos según que presentaran una causa extrameningea evidente para la fiebre (grupo I), o que no la presentaran (grupo II). En ambos grupos se realizó análisis citofísicoquímico y microbiológico del LCR. A su vez, y de acuerdo con los resultados hallados en LCR, ambos grupos fueron divididos en quienes presentaron o no meningitis. También se tuvo en cuenta la presencia de signos menígeos (rigidez a la flexión del cuello y signos de Kernig y Brudzinski). También se indagó sobre el uso de antibióticos durante los días previos al ingreso.

Definiciones: Se consideró **fiebre** a la presencia de un registro \geq a 37.8 ° C dentro de las 24 horas del ingreso, o durante la enfermedad actual, fehacientemente confirmada por personal de Salud (servicio de emergencia, médico en domicilio, guardia, enfermería, etc.). Se definió **Síndrome Confusional Agudo** según los siguientes criterios (Cuadro I).

Cuadro I: Criterios diagnósticos de SCA. (Adaptado de: American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual; 4th ed; APA Press; Washington, DC 1.994)

1- Comienzo agudo y curso fluctuante	Dato obtenido habitualmente de un miembro de la familia o enfermera en respuesta a las siguientes preguntas: “¿Hay un cambio agudo evidente en el estado mental basal del paciente?”; “¿El comportamiento anormal es fluctuante durante el día, aumentando y disminuyendo en severidad?”.
2- Inatención	Respuesta afirmativa a las siguientes preguntas: “¿El paciente tiene dificultad para atender, por ejemplo: es fácilmente distraído?”
3-Pensamiento desorganizado	Respuesta afirmativa a las siguientes preguntas: “¿El pensamiento del paciente es desorganizado o incoherente (conversación irrelevante, poco clara o flujo de ideas ilógico o impredecible de persona a persona)?”
4- Nivel de conciencia alterado	Vigilante, letárgico, estuporoso o en coma

El diagnóstico requiere la presencia de los ítems 1 y 2 más uno de los siguientes (3 ó 4).

Se consideró **meningitis** cuando se detectaron más de 100 polimorfonucleares / mm³ en LCR y glucorraquia menor de 40 mg/dL. Se consideraron **causas extrameníngeas de fiebre** las siguientes:

- **Neumonía:** infiltrados nuevos o no conocidos en la radiografía de tórax más alguno de los siguientes síntomas (2 ó más): fiebre, tos con o sin expectoración, leucocitosis, disnea, cambio de la expectoración, dolor torácico, hallazgos auscultatorios compatibles. Se consideró infección respiratoria “no neumónica” a la presencia de 3 o más de los síntomas citados sin infiltrados pulmonares.
- **Infección urinaria:** uno o más de los siguientes criterios: leucopiocituria, urocultivo positivo ($> 10^5$ de UFC/ ml), síntomas y signos

urinarios (polaquiruia, disuria, tenesmo vesical, dolor lumbar, puño percusión positiva).

- **Infección asociada a catéter:** catéter venoso central sin otro foco evidente, con desarrollo bacteriano en hemocultivos periféricos y en retrohemocultivos (o en el cultivo del catéter si éste fue extraído) con el mismo germen en ambos sitios.

- **Infecciones de partes blandas:** pie diabético, celulitis, erisipela, abscesos, flemones heridas quirúrgicas con signos de flogosis, flebitis periféricas.

- **Infecciones articulares y periarticulares:** Flogosis articular o periarticular.

- **Infección de cabeza y cuello:** otitis media, mastoiditis, sinusitis, absceso periamigdalino, todas las infecciones del espacio cervical profundo y las infecciones odontógenas.

- **Gastroenteritis e infecciones intraabdominales (colecistitis, colangitis, diverticulitis, abscesos viscerales, intraperitoneales o retroperitoneales):** según criterios clínicos, de laboratorio e imagenológicos habituales.

- **Causa no infecciosa de fiebre: abstinencia de tóxicos o medicamentos, fiebre asociada a drogas** (consumo de alguna droga en asociación temporal con la aparición de la fiebre sin evidencia de otra causa para la misma), **enfermedad no infecciosa**, cuando el paciente tenía antecedente de otras enfermedades capaces de producir fiebre y no se detectó otra causa para ésta.

Análisis estadístico:

La población en estudio se dividió en grupos según presentaran o no un foco evidente que explicara la fiebre, y aquellos con o sin evidencia de meningitis.

La significancia de las diferencias entre variables categóricas se estimó de acuerdo con la prueba de X^2 o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando aquélla no fue aplicable.

La significancia de las diferencias entre variables continuas se estimó mediante la prueba T de Student para datos no apareados. Cuando estas variables no cumplieren con el supuesto de distribución normal, la significancia

de las diferencias entre variables continuas se estimó mediante pruebas paramétricas como la U de Mann-Withney.

Resultados:

Se incluyeron 30 pacientes, de los cuales 20 (66,6%) eran varones. La edad promedio fue de 65,97 años (DS: 8,87). De los pacientes incluidos, 20 (66,6%) tuvieron una causa extrameníngea de fiebre demostrada y 10 (33,3%) no la tuvieron. De los primeros, 3 presentaron una causa no infecciosa de fiebre (abstinencia alcohólica, intoxicación por organofosforados y síndrome neuroléptico maligno asociado a drogas antipsicóticas) y 17 tuvieron una causa infecciosa clínicamente evidente (Cuadro II).

Cuadro II: Causas extrameníngeas de fiebre n (%)	
Neumonía	8 (40%)
Infección urinaria	5 (25%)
Causa no infecciosa	3 (15%)
Infección intraabdominal	3 (15%)
Infección de cabeza y cuello	1(5%).
Total	20 (100%)

Del total de pacientes, diez (33,3%) presentaron signos meníngeos (en la totalidad se detectó rigidez de nuca y sólo dos tuvieron signos de Kernig y Brudzinski). Se identificaron seis pacientes (20%) con meningitis.

Cuadro III: Valores de líquido cefalorraquídeo en los grupos con y sin meningitis, los valores son expresados en promedio con sus respectivos Desvíos Standard (DS).

	Con meningitis	Sin meningitis
Glucorraquia. Promedio (DS)	0,10 mg/ dL (DS: 0,12)	0,78 mg/dL (DS: 0,33)
Proteinorraquia. Promedio (DS)	3,84 g/ dL (DS: 2,58)	0,48 g/dL (DS: 0,29).
Polimorfonucleares. Promedio (DS)	743,67/ mm3 (DS: 604,64)	5/ mm3 (DS: 7,3)

Microbiología: El examen bacteriológico directo del LCR fue positivo en 3 pacientes (10%); en dos casos se identificó un coco gram positivo y en un caso un bacilo gram negativo. El cultivo de LCR fue positivo en 2 pacientes (6,6%), hallándose *Escherichia coli* en un caso y *Streptococo pneumoniae* en otro.

Los dos casos con cultivo positivo de LCR coincidieron con el aislamiento del mismo germen en hemocultivo, habiendo una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0022$, prueba de significación exacta de Fisher).

Al comparar la presencia de rigidez de nuca en pacientes con y sin meningitis, la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p=0.0088$, prueba de significación exacta de Fisher) (Cuadro IV).

Cuadro IV: Diagnóstico de meningitis en relación a la presencia de rigidez de nuca.

	Con meningitis	Sin meningitis	
Con rigidez de nuca	<u>5</u>	<u>5</u>	10
Sin rigidez de nuca	<u>1</u>	<u>19</u>	20

Totales **6** **24**

$p=0.0088$ (prueba de significación exacta de Fisher).

La sensibilidad de la rigidez de nuca fue mucho mayor que la de los signos de Kernig y Brudzinski (83% vs. 33 %) y la especificidad menor a la de éstos (79% vs. 100%).

Cuadro V: Diagnóstico de meningitis según la presencia de una causa de fiebre extrameningea. La misma no muestra una asociación estadísticamente

	Con meningitis	Sin meningitis	
Con causa extrameningea de fiebre	3	15	18
Sin causa extrameningea de fiebre	3	9	12
Totales	6	24	

significativa.

Si bien la incidencia de meningitis fue mayor en el grupo sin causa extrameningea clara de fiebre, esta diferencia no es estadísticamente significativa, **por lo que el hallazgo de una causa clara de fiebre no descarta la posibilidad de meningitis.**

Siete pacientes (23%) habían recibido antibióticos antes del ingreso. La estadía hospitalaria tuvo en promedio 14,56 días (DS: 14,56). La mortalidad durante la internación fue del 20% (6 pacientes).

Discusión: Es común la presencia de SCA en pacientes añosos, con mayor incidencia según aumenta la edad, identificándose hasta en un 30% durante la internación (1, 2, 3) y constituyendo un factor independiente de mortalidad (6).

La mortalidad en nuestro estudio fue del 20% durante la internación, similar a la publicada en la bibliografía (6).

En la práctica médica se presentan a menudo pacientes con SCA y fiebre, en los cuales se detecta una causa extrameningea de fiebre demostrable. En estas situaciones se atribuye a dicha causa el deterioro del estado de conciencia, y a menudo no se realiza punción lumbar para descartar compromiso meníngeo concomitante. Como puede observarse en este trabajo, no hay una asociación entre estas dos variables (presencia de una causa extrameningea y ausencia de meningitis), pudiendo coexistir ambas patologías.

En el grupo con causa extrameningea de fiebre demostrada, la frecuencia de patologías diagnosticadas fue: neumonía (40%), infección

urinaria (25%), causas no infecciosas (15%), infecciones intraabdominales (15%) e infecciones de cabeza y cuello (5%); siendo estos hallazgos similares a lo descrito en la bibliografía (10).

La neumonía fue la causa más frecuente de infección extrameningea (40%; 8 pacientes). De estos casos, 1 presentó hemocultivo, directo y cultivo de LCR positivo para *Streptococo pneumoniae*, dando testimonio de la coexistencia de ambas patologías. Lo mismo ocurrió en un caso de infección urinaria a *E. coli*.

Se estima que la meningitis ocurre sólo en el 4% de las infecciones neumocócicas invasivas, por lo tanto la elevada frecuencia de meningitis neumocócica en adultos refleja una alta incidencia de esta infección en la comunidad (12).

Las variaciones en el perfil de resistencia a betalactámicos en *Streptococo pneumoniae*, principal patógeno causante de neumonía aguda de la comunidad (NAC), han tenido escaso impacto clínico en esta patología (13, 14), siendo esto muy diferente en el caso de la meningitis, probablemente debido a características farmacocinéticas de los antimicrobianos. Esto plantea, desde un punto de vista terapéutico y pronóstico, la trascendencia de excluir meningitis concomitante. El escaso impacto de la resistencia antibiótica del neumococo en neumonías, junto con los datos epidemiológicos que indican que no se ha encontrado un número relevante de cepas resistentes a penicilina, hace que en la Argentina se recomienden altas dosis de penicilina o aminopenicilinas para el tratamiento de la NAC (15, 16, 17, 18), aun en casos de *Streptococo pneumoniae* resistente. Esta pauta antibiótica podría ser muy riesgosa en presencia de meningitis. En Estados Unidos, la resistencia de *Streptococo pneumoniae* ha sido de 7%, 9% de los cuales también mostraron resistencia a cefalosporinas y 25% resistencia a múltiples fármacos (19, 20, 21). Por lo dicho, el hecho de diagnosticar meningitis concomitante en el contexto de una neumonía neumocócica podría influir en la elección del tratamiento antimicrobiano.

Otra posible ventaja de diagnosticar meningitis concomitante en este grupo de pacientes sería el uso de corticosteroides como terapia adyuvante. Varios estudios han intentado demostrar la eficacia de este tratamiento con resultados confusos (22, 23, 24, 25, 26). En un estudio más reciente se

demostró el beneficio del uso de dexametasona en pacientes con meningitis por *Streptococo pneumoniae* en cuanto a morbilidad y mortalidad (24).

Si bien la duración del tratamiento antibiótico en meningitis está basada más en la tradición que en la evidencia (27, 28), la duración de la terapia endovenosa, al igual que la hospitalización suele ser requerida hasta el final del tratamiento a excepción de un grupo selecto de bajo riesgo (29, 30), siendo estas recomendaciones muy diferentes en caso de neumonía.

Los bacilos gram negativos son una causa rara de meningitis adquirida en la comunidad en adultos, representando sólo un 3 % en algunas series (31,32). Se asocian a elevada mortalidad y secuelas neurológicas. En nuestro estudio se diagnosticó un caso de meningitis debida a *Echerichia coli*, en una paciente que presentaba como causa extrameningea de fiebre una infección urinaria por el mismo patógeno. También se aisló el mismo germen en los hemocultivos. Evidentemente la elección del antibiótico y la duración del tratamiento cambian en presencia de meningitis. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y con otro diseño para sacar mayores conclusiones al respecto.

En este trabajo se demuestra que no hay, en los pacientes con SCA y fiebre, asociación entre la presencia de una causa extrameningea clara para la fiebre y la ausencia de meningitis, pudiendo coexistir ambas, por lo que debe realizarse punción lumbar aunque se detecte una causa extrameningea de fiebre.

La neumonía neumocócica se acompaña de bacteriemia en proporción variable dependiendo de las series y algunos estudios han descrito un mayor número de complicaciones en este grupo de pacientes (33, 34, 35, 36).

Encontramos una asociación entre los hemocultivos positivos y la presencia de meningitis, tanto en un caso de neumonía neumocócica como en un caso de infección urinaria por *Echerichia coli*.

Se vio una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de rigidez de nuca y la existencia de meningitis ($p=0.0088$ prueba de significación exacta de Fisher – Cuadro IV). Sin embargo, de 30 pacientes punzados en este estudio, hubo uno que tenía causa clara de fiebre, no tenía rigidez de nuca y sin embargo presentó meningitis. Los otros signos meníngeos (Kernig y Brudzinski) demostraron ser menos sensibles y más específicos

respecto a la rigidez de nuca para detectar meningitis, lo cual es acorde a lo descrito en la bibliografía (37). Los resultados obtenidos en nuestro trabajo en cuanto a la sensibilidad y especificidad de la rigidez de nuca (83 y 79% respectivamente) son similares a los obtenidos en otras series (37, 38).

Si bien hay recomendaciones que no aconsejan la realización de punción lumbar en pacientes con SCA y fiebre cuando existe una causa clara para la misma y no se detectan signos meníngeos, en base a lo evidenciado en este trabajo consideramos que esta conducta puede ser muy riesgosa teniendo en cuenta que la omisión diagnóstica de meningitis entraña alto riesgo, en especial si se tiene en cuenta que las manifestaciones clínicas suelen ser solapadas y la mortalidad más elevada en los grupos etarios mayores (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).

Concluimos que todos los pacientes añosos con SCA y fiebre requieren una punción lumbar como parte de la evaluación inicial, independientemente del hallazgo de una causa extrameníngea de fiebre.

Harán falta estudios con otro diseño para intentar establecer el rol de la meningitis en la mortalidad de los pacientes con SCA y en los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica.

Bibliografía:

1. Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatric Soc.* 1992; 40:829.
2. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A tree site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 234
3. Tueth MJ, Cheong JA. Delirium: diagnosis and treatment in the older patient. *Geriatrics* 1993; 48(3):75.
4. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Delirium and other acute Confusional states. In: *Principles of Neurology*, 6th ed, McGraw-Hill, New York 1997. p. 405.
5. Inouye Sk. The dilemma of delirium. Clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patient. *Am. J. Med* 1994; 97:278.
6. Cole MG, Primeau FJ. Prognosis of delirium in elderly hospital patients. *CMAJ* 1993; 149:41.
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in de intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753.
8. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, et al. Delirium predicts 12 month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162:457.
9. Van Hemert AM, van der Mast RC, Hengeveld MW, Vorstenbosch M. Excess mortality in general hospital patients with delirium: a 5-year follow-up of 519 patients seen in psychiatric consultation. *J Psychosom Res* 1994;38:339.
10. Warshw G, Tanzer F. The effectiveness of lumbar puncture in the evaluation of delirium and fever in the hospitalized elderly. *Arch Fam Med* 1993 Mar;2(3):293.
11. Ruff RL, Dougherty JH Jr. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981; 12:879.
12. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United Status in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337:970.

13. Perez – Tallero E, García Arensana JM, Jimenez JA, Peris A. Therapeutic failure and selection of resistance to quinolones in a case of pneumococcal pneumonia treated with ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:906.
14. Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakdown bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatric* 1998; 132:174.
15. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jongensen JH, et al. Management of community – acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: A report from the drug resistant. *Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med* 2000;160:1399.
16. Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC AyGS. Sistema informático de Resistencia: Análisis de Prevalencia del año 2000. *Boletín AAM* 2002; 153: 5.
17. Avellaneda B, Juárez J, de Mier C, et al. Sensibilidad antibiótica en neumococos resistentes (NRP) y sensi-bles a penicilina (NSP). *Rev Argent Med Respir* 2001; supl 1: 2.
18. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. De-creased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Sur-veillance Network. N Eng J Med* 1999; 341: 233.
19. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug – resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481
20. Breiman R. Editorial response: Prevention of Pneumococcal disease – a new romance begins. *Clin Infect Dis* 1998;26:1124
21. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug resistant. *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917
22. Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, et al. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. *Adult Meningitis Steroid Group. Intensive Care Med* 1999; 25:475.
23. Gijwani D, Kumhar MR, Singh VB, et al. Dexamethasone Therapy for bacterial meningitis in adults: a double blind placebo control study. *Neurol India* 2002;50:63.
24. de Gans, van de Beek D. Dexametasona in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549.
25. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, et al. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:848.
26. Ahsan T, Shahid M, Mahmood T, et al. Role of dexamethasone in acute bacterial meningitis in adults. *J Pak Med Assoc* 2002;52:233.
27. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:2.
28. O Neill P. How long to treat bacterial meningitis. *Lancet* 1993; 341:530.
29. Waler JA, Rathore MH. Outpatient management of pediatric bacterial meningitis. *Pediatric Infect Dis J* 1995;14:89.
30. Tice AD, Strait K, Ramey R, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for central nervous system infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1394.
31. Durand ML, Calderwood SB, Weber JD, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21.
32. Wolff MA, Young CL, Ramphal R. Antibiotic therapy for *Enterobacter* meningitis: A retrospective review of 13 episodes and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993; 16:772.
33. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial referente to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60:759.
34. Musher MD, Alexandraki I, Gravis EA, et al. Bacteriemic and nonbacteriemic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:100.
35. Brandenburg JA, Marrie TJ, Coley CM, et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *J Gen Intern Med* 2000;15:638
36. Marrie TJ. Pneumococcal pneumonia. Epidemiology and clinical features. *Semen Respir Infect* 1999; 14:227.
37. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig’s sign, Brudzinski’s sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:46.
38. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991;31:167.
39. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community acquired pneumonia requiring hospitalization: result of a population based – active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997; 157:1709.
40. Fine MJ, Stone RA, Singer D, et al. Processes and outcomes of care for patient outcomes research team (PORT). *Arch Intern Med* 1999; 159:970.

41. Díaz Fuenzalida A, Vera C, Santamarina J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad en ancianos que requieren internación, cuadro clínico y pronóstico. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 731.
42. Meehan T, Fine M, Krumholz H, et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080.
43. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. A multivariate analysis of risk and prognosis factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1450.
44. Granton JT, Grossman RF. Community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1998; 14: 537.
45. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adult with community – acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J. Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730.