

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

MARIANO GARCÍA,¹⁻² LIONEL TALAMONTI,¹ DAMIÁN CARLSON,¹ ROBERTO PARODI,¹ ALCIDES GRECA¹.

1) Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario de Rosario. 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

2) Servicio de Clínica Médica, Hospital San Antonio, Gualguay (E.R.).

Resumen

Los estados confusionales agudos son motivo de consulta frecuente en pacientes añosos. Se evaluó la utilidad de la punción lumbar en pacientes con fiebre y síndrome confusional agudo (SCA) cuando existe un origen extrameningeo que explique la fiebre.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 50 años, de ambos sexos, con fiebre y SCA admitidos entre junio de 2005 y noviembre de 2006. Se excluyeron pacientes con infección por HIV o que hubieren estado internados en las últimas 72 horas. Se realizó punción lumbar (previa realización de TAC) y se analizó el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se incluyeron 30 pacientes. 20 pacientes tuvieron una causa extrameningea demostrada de la fiebre (66.6%). Se diagnosticaron 6 pacientes con meningitis (20%). El análisis bacteriológico directo del LCR fue positivo en 3 pacientes (10%): en 2 casos se aisló un coco gram positivo y en el restante un bacilo gram negativo. El cultivo de LCR fue positivo en dos casos (6.6%): en un caso se aisló un *Streptococcus pneumoniae* y en otro *Escherichia coli*.

El hallazgo de una causa clara de fiebre no descarta la posibilidad de meningitis concomitante.

Se encontró una asociación entre la presencia de hemocultivos positivos y la de meningitis, tanto en un caso de neumonía por *Streptococcus pneumoniae* como en una infección urinaria por *Escherichia coli* ($p=0.0022$, test exacto de Fisher).

Conclusión: los pacientes añosos con SCA y fiebre podrían requerir la realización de punción lumbar como parte de la evaluación inicial, independientemente de encontrarse una causa extrameningea de la fiebre.

Palabras clave: fiebre, síndrome confusional agudo, punción lumbar.

USEFULNESS OF THE LUMBAR PUNCTURE IN PATIENTS WITH ACUTE CONFUSIONAL STATE AND FEVER

Abstract

Acute Confusional State (ACS) is a frequent cause for seeking professional help among elderly patients. We evaluated the usefulness of lumbar puncture in patients with acute confusional state and fever, when an evident extrameningeal cause of fever is present.

All patients over 50 years of age, from both sexes, with fever and ACS, who were admitted to hospital in a period between June 2005 and November 2006, were included. Patients with a history of HIV infection and patients

* Correo electrónico: mjmgarcia5@yahoo.com.ar

who had been hospitalized within the previous 72 hours were excluded. Lumbar puncture was performed, and the cerebrospinal fluid (CSF) was analyzed.

Thirty patients were included. Twenty of the included patients (66.6%) had a demonstrable extrameningeal fever cause. Six patients (20%) with meningitis were detected. The CSF bacteriologic smear was positive in 3 patients (10%); in two cases a gram positive coccus was identified and in one case a gram negative bacillus. The CSF culture was positive in two patients (6.6%) for *Escherichia coli* (o) and *Streptococcus pneumoniae*. The finding of a clear cause for fever does not rule out the possibility of meningitis.

We found an association between the positive blood cultures and the presence of meningitis, both in a case of pneumococcal pneumonia and in a case of urinary tract infection due to *Escherichia coli* ($p=0.0022$, Fisher's Exact test).

We conclude that all elderly patients with ACS and fever may require performing a lumbar puncture as part of the initial assessment, regardless of the finding of an extrameningeal cause of fever.

Key word: confusional state, fever, lumbar puncture.

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 vida³. 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 pensamiento⁴.

En la práctica clínica, con frecuencia se presentan pacientes con SCA y fiebre, en los cuales se encuentra una causa extra meníngea 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 extra meníngea 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 expertos⁵.

Los pacientes con SCA tienen alta mortalidad, siendo el SCA 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 SCA⁶. 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 intentar demostrar si la punción lumbar pueda resultar útil en pacientes con síndrome confusional agudo y fiebre, en los cuales se encuentra una causa extra meníngea 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 morbilidad¹¹.

En este estudio se intenta comparar la incidencia de meningitis en pacientes con SCA y fiebre, tanto en pacientes con una causa extra meníngea demostrable como en aquellos sin ella.

Materiales y métodos

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. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

Se realizó punción lumbar (PL) y se analizó el líquido cefalorraquídeo (estudio cito-físico-químico, bacteriológico). Los pacientes con SCA y fiebre fueron divididos en dos grupos según que presentaran una causa extra meníngea evidente para la fiebre (grupo 1), o que no la presentaran (grupo 2). En ambos grupos se realizó análisis cito-físico-químico 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 meníngeos (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.

Se consideró como fiebre a la presencia de un registro ≥ 37.8 ° C dentro de las 24 horas del ingreso, o durante la enfermedad actual, fehacientemente confirmada por personal de Salud (médico o enfermero). Se definió síndrome confusional agudo según los criterios del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual; 4th*) de la *American Psychiatric Association* (tabla 1).

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 sumado a dos o más de los siguientes síntomas: fiebre, tos con o sin expectoración, leucocitosis, disnea, cambio de las características de la expectoración, dolor torácico, hallazgos auscultatorios compatibles).

- 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 como

polaquiruria, disuria, tenesmo vesical, dolor lumbar, puño percusión positiva.

- Infección asociada a catéter: presencia fiebre en un paciente portador de un 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 piel y partes blandas: pie diabético, celulitis, erisipela, abscesos, flemones, heridas quirúrgicas con signos de flogosis, flebitis periféricas.

- Infecciones articulares y periarticulares: signos de flogosis articular o periarticular.

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

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

Tabla 1: Criterios diagnósticos de síndrome confusional agudo (SCA).

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.

Adaptado de American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual; 4th Ed*; APA Press; Washington DC 1.994. El diagnóstico requiere la presencia de los ítems 1 y 2 más uno de los siguientes (3 ó 4).

Se consideró causa no infecciosa de fiebre a la 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); y fiebre asociada a enfermedades de base capaces de generarla, sin detección de una infección concomitante.

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 aquella 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-Whitney.

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 extrameningea 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 (tabla 2).

Tabla 2 Causas extrameningeas de fiebre.

Causa	n (%)
Neumonía	8 (40%)
Infección urinaria	5 (25%)
Causa no infecciosa	3 (15%)
Infección intra abdominal	3 (15%)
Infección de cabeza y cuello	1 (5%)
Total	20 (100%)

Los valores están expresados en valores absolutos y porcentuales.

Del total de pacientes, diez (33.3%) presentaron signos meníngeos (en la totalidad se evidenció rigidez de nuca y sólo dos presentaron signos de Kernig y Brudzinski). Se identificaron seis pacientes (20%) con meningitis (tabla 3).

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 hemocultivos, 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) (Tabla 4).

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%).

Si bien la incidencia de meningitis fue mayor en el grupo sin causa extra meníngea clara de fiebre, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

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 internación¹⁻³ y constituyendo un factor independiente de mortalidad⁶. La mortalidad en nuestro estudio fue del 20% durante la internación, similar a la publicada en la bibliografía⁶.

En la práctica médica se presentan a menudo pacientes con SCA y fiebre, en los cuales se detecta una causa extrameningea de fiebre. En estas situaciones suele atribuirse 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.

Tabla 3. Valores de líquido cefalorraquídeo en los grupos con y sin meningitis.

	Con meningitis	Sin meningitis
Glucorraquia	0.10 mg/dL (DS: 0.12)	0.78 mg/dL (DS: 0.33)
Proteinorraquia	3.84 g/dL (DS: 2.58)	0.48 g/dL (DS: 0.29)
Polimorfonucleares	743.67/mm ³ (DS: 604.64)	5/mm ³ (DS: 7.3)

Los valores son expresados en promedio con sus respectivos Desvíos Standard (DS).

Tabla 4 Diagnóstico de meningitis en relación a la presencia de rigidez de nuca.

	Con meningitis	Sin meningitis	Total
Con rigidez de nuca	5	5	10
Sin rigidez de nuca	1	19	20
Total	6	24	n: 30

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

En el grupo con causa extrameningea de fiebre demostrada, las patologías diagnosticadas fueron neumonía (40%), infección urinaria (25%), causas no infecciosas (15%), infecciones intra abdominales (15%) e infecciones de cabeza y cuello (5%), siendo estos hallazgos similares a lo descrito en la bibliografía¹.

La neumonía fue la causa más frecuente de infección extrameningea (40%; 8 pacientes). De estos casos, 1 presentó hemocultivos, 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 invasivas¹².

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 NAC¹⁵⁻¹⁸, 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 fármacos¹⁹⁻²¹. 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 confusos²²⁻²⁶. 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 mortalidad²⁴.

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 asociación entre la presencia de una causa extrameningea clara para la fiebre y la ausencia de meningitis, pudiendo coexistir ambas, por lo que la realización de punción lumbar debiera tenerse en cuenta aunque se detecte una causa

extrameningea de fiebre en este grupo de pacientes.

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 pacientes³³⁻³⁶. Nosotros 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*. Aunque el número de eventos es muy bajo en este estudio, pudiendo deberse esto al número de pacientes incluidos, este dato debiera tenerse en cuenta.

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) (Tabla 5). 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 bibliografía³⁷. 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}.

Tabla 5 Diagnóstico de meningitis según la presencia de una causa de fiebre extra meníngea.

	Meningitis	Sin meningitis	Total
Con causa extra meníngea	3	15	18
Sin causa extra meníngea	3	9	12
Total	6	24	n: 30

La misma no muestra una asociación estadísticamente significativa.

Conclusiones

Si bien en la práctica suele no realizarse 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 considera que las manifestaciones clínicas suelen ser

solapadas y la mortalidad mayor en los grupos etarios mayores³⁹⁻⁴⁵.

Si bien el tamaño muestral del estudio, es una debilidad para poder obtener conclusiones contundentes y realizar distintos análisis de subgrupos, podemos sugerir que podría requerirse la realización de punción lumbar en aquellos pacientes añosos con SCA y fiebre como parte de la evaluación inicial, independientemente del hallazgo de una causa extrameningea de fiebre.

Harán falta estudios con otro tamaño muestral para recomendar o no la realización de punción lumbar a todos los pacientes añosos con SCA y fiebre, pero al menos estos hallazgos ponen en duda la recomendación de evitar la PL en este grupo de pacientes con detección de causa extrameningea de la fiebre.

Agradecimientos

Los que realizamos este trabajo agradecemos al Dr. Alfredo Rovere y al Dr. Oscar Botazo por su apoyo desinteresado.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

- Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatric Soc* 1992; 40:829.
- 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.
- Tueth MJ, Cheong JA. Delirium: diagnosis and treatment in the older patient. *Geriatrics* 1993; 48(3):75.
- 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.
- 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.
- Cole MG, Primeau FJ. Prognosis of delirium in elderly hospital patients. *CMAJ* 1993; 149:41.
- 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.
- McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, et al. Delirium predicts 12 month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162:457.
- Van Hemert AM, van der Mast RC, Hengeveld MW, et al. 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.
- 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.
- Ruff RL, Dougherty JH Jr. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981; 12:879.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337:970.
- Perez – Tallero E, García Arensana JM, Jimenez JA, et al. 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.
- Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakdown bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatric* 1998; 132:174.
- 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.
- Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC AyGS. Sistema informático de Resistencia: Análisis de Prevalencia del año 2000. *Boletín AAM* 2002; 153: 5.
- 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.
- Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network. N Eng J Med* 1999; 341: 233.
- Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug – resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481
- Breiman R. Editorial response: Prevention of Pneumococcal disease – a new romance begins. *Clin Infect Dis* 1998;26:1124
- 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. Dexametasonone 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. *Semin Respir Infect* 1999; 14:227.
 37. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, et al. 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.