

USO DE UNA ESCALA CLÍNICA PREDICTIVA PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS BACTERIANA EN PEDIATRÍA

Karla Ruiz*, Yanina Soave*, Mary Torres*, Nelson Alcalá**

RESUMEN:

Introducción: La difícil interpretación de los hallazgos sugestivos de meningitis bacteriana y viral en el líquido cefalorraquídeo con frecuencia imposibilita su diferenciación. Por décadas, los investigadores han intentado crear escalas predictivas que permitan resolver tal disyuntiva. El objetivo del presente trabajo es determinar la validez y seguridad de una escala clínica predictiva para el diagnóstico de meningitis bacteriana en Pediatría.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo, transversal, de evaluación de una prueba diagnóstica en una muestra de pacientes con edades entre 29 días y 12 años, egresados con diagnóstico de meningitis entre enero de 1992 y diciembre de 2006, del Departamento de Pediatría del Hospital "Dr. Jesús Yerena", ubicado en Caracas, Venezuela. Aplicamos una escala clínica predictiva y calculamos su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Resultados: La muestra estuvo conformada por 41 pacientes. Predominó el sexo masculino (n=29; 70,73 %). El grupo etareo más afectado fue el de los lactantes menores (n=26; 63,41 %). Se identificaron 14 meningitis bacterianas y 27 asépticas. Mediante la escala clínica predictiva se clasificaron 31 meningitis como de alto riesgo de meningitis bacteriana y 10 como de bajo riesgo. La sensibilidad y valor predictivo negativo fueron de 100 %.

Conclusiones: La escala clínica predictiva aplicada resultó ser válida y segura para descartar meningitis bacteriana.

Palabras clave: Meningitis Bacteriana, Pediatría, Escala clínica, Validez.

SUMMARY:

Introduction: The overlapping of findings suggestive of bacterial or viral meningitis in cerebrospinal fluid makes it difficult to differentiate one of another. For decades, investigators have attempted to create clinical prediction scores to resolve such disjunctive. The objective of this investigation was to determine the validity and safety of a clinical prediction score for the diagnosis of bacterial meningitis in childhood.

Methods: We performed a retrospective, transversal, diagnostic test evaluation study of a sample of patients between 29 days to 12 years of age, discharged from January 1992 to December 2006, with diagnosis of meningitis, from the Pediatrics Department of Dr. Jesús Yerena Hospital, in Caracas, Venezuela. The clinical prediction score was applied. We evaluated its validity and safety with the calculation of sensibility, specificity, predictive values and likelihood ratios for the diagnosis of bacterial meningitis.

Results: A total of 41 patients were included. Male gender was more common (n= 29; 70,73 %). The infant age group was predominant (n=26 ; 63,41 %). We identified 14 bacterial meningitis and 27 aseptic meningitis. With the clinical prediction score, 31 meningitis were classified as high risk of bacterial meningitis and 10 as low risk. The sensibility and the negative predictive value were 100 %.

Conclusions: The clinical prediction score applied resulted to be valid and safe for identifying patients without bacterial meningitis.

Key words: Bacterial meningitis, Pediatrics, Clinical score, Validity.

INTRODUCCIÓN:

La meningitis bacteriana sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en la población pediátrica (1,2), a pesar del desarrollo y aplicación de vacunas que han transformado la epidemiología de la enfermedad.(1,3)

La Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial, estiman que los brotes de meningitis bacteriana afectan anualmente unos 426.000 niños menores de 5 años,

resultando mortal para aproximadamente 85.000 de ellos (4). En Estados Unidos, se reportan cada año cerca de 6.000 nuevos casos, de los cuales aproximadamente la mitad ocurre en menores de 18 años (5). En Venezuela, según las estadísticas del Ministerio del Poder Popular para la Salud, en el año 2006 la meningitis causó la muerte de casi tres decenas de niños menores de 5 años, representando la 7ª causa de mortalidad en dicho grupo.(6)

El objetivo principal del pediatra ante un niño con meningitis es diferenciar si esta es bacteriana o aséptica, con la finalidad de iniciar tratamiento antibiótico precoz en la primera o limitar su utilización en la segunda. El poder hacer la mencionada distinción contribuiría a evitar la hospitalización innecesaria o al menos disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, con la consiguiente reducción del riesgo de infección nosocomial (7). Igualmente, también ayudaría a dismi-

* Residente de 3º año Postgrado de Pediatría Hospital "Dr. Jesús Yerena"

** Médico Pediatra Adjunto Hospital "Dr. Jesús Yerena" y Hospital "Dr. Elías Toro"
Email: alcalanelson19@gmail.com Telf: 0212 4513576

Este trabajo obtuvo el premio Guido Tatá en el LV Congreso Nacional de Pediatría "Dr Nelson Orta-Sibú"

nir el uso injustificado de antibióticos (8), con lo cual se estaría limitando el riesgo de toxicidad medicamentosa y de emergencia de gérmenes multirresistentes (9). Sin embargo, con frecuencia es difícil hacer la discriminación entre meningitis aséptica y bacteriana (5,10). Su diferenciación definitiva requiere del resultado del cultivo de LCR (11,12), el cual está disponible en el mejor de los casos luego de 24-72 horas.(13-15)

Desde hace décadas, los investigadores han propuesto diversas reglas de predicción o decisión clínica que engloban varios indicadores con el propósito de identificar al paciente con meningitis bacteriana (16,17). En un estudio reciente (18) se evaluaron cinco de estas reglas de predicción clínica y los autores identificaron la descrita por Nigrovic y col., como la de mejor balance entre acuciosidad diagnóstica y simplicidad de cálculo. Esta regla denominada Escala de Meningitis Bacteriana, fue desarrollada y publicada en el año 2002 (5). Está conformada por 5 variables que fueron identificadas por análisis de partición recursiva y de regresión logística, a saber: coloración de Gram positiva en el LCR, valor absoluto de neutrófilos (VAN) en sangre periférica ≥ 10000 células/mm³, valor absoluto de polimorfonucleares (VAPMN) en LCR ≥ 1000 células/mm³, concentración de proteínas en LCR ≥ 80 mg/dL y convulsiones antes del ingreso. Estas, de forma combinada mediante un sistema de puntuación permiten la identificación de los pacientes con alto o bajo riesgo de tener meningitis bacteriana. Dicha escala, ha resultado hasta ahora más útil para la exclusión que para el diagnóstico de meningitis bacteriana, reportándose valores predictivos negativos de 100 % (5). Hasta la fecha ha sido convalidada de forma independiente en 4 estudios, 2 en Francia, 1 en Bélgica y 1 en España (18-21). Recientemente, Nigrovic hizo lo propio en un trabajo de investigación retrospectivo multicéntrico, donde fueron incluidos más de 3000 pacientes (22).

En Venezuela, por lo menos hasta lo que se logró conocer a través de la revisión de la literatura médica nacional, no se han publicado estudios al respecto. Por tanto, tomando en cuenta las ventajas de poder contar con una herramienta que nos permita dilucidar precozmente si la meningitis de nuestros pacientes es bacteriana o no, decidimos llevar a cabo esta investigación con el objetivo de determinar la validez y seguridad de la Escala de Nigrovic y col. para el diagnóstico de meningitis bacteriana, en pacientes con meningitis egresados del Departamento de Pediatría del Hospital "Dr. Jesús Yerena", ubicado en Caracas, Venezuela.

MÉTODOS:

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, transversal, de evaluación de una prueba diagnóstica. La población estuvo conformada por los pacientes con edades comprendidas

entre 29 días y 12 años, egresados del Departamento de Pediatría del Hospital "Dr. Jesús Yerena" entre enero de 1992 y diciembre de 2006, cuya historia clínica registraba como diagnóstico de egreso meningitis bacteriana, viral, aséptica o inespecífica.

La muestra fue seleccionada por muestreo no probabilístico intencional, tomando en cuenta los siguientes criterios:

Criterio de inclusión:

- Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR): reporte en el citoquímico de ≥ 10 leucocitos / mm³.

Criterios de exclusión:

- Antibioticoterapia en las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar (PL).

- PL traumática. (≥ 500 eritrocitos / mm³ de LCR)

- Ausencia de reporte de alguno de los criterios paraclinicos que conforman la Escala de Meningitis Bacteriana, a menos que cumpliera con uno o más de ellos.

- Ausencia de reporte del resultado del cultivo de LCR.

- Reporte de crecimiento en LCR de *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus coagulasa* negativo.

- Paciente con derivación ventrículo peritoneal.

Se aplicó como prueba diagnóstica la Escala de Nigrovic y col (5), la cual se muestra en el cuadro 1

Cuadro 1. Escala de Meningitis Bacteriana (MB) de Nigrovic y col.

Variable	Puntuación	
	Presente	Ausente
Gram de LCR (+)	2	0
VAN sangre periférica ≥ 10000 células /mm ³	1	0
VAPMN LCR ≥ 1000 células /mm ³	1	0
Proteínas LCR ≥ 80 mg / dL	1	0
Convulsiones antes del ingreso	1	0

VAN: valor absoluto de neutrófilos

AAPN: valor absoluto de polimorfonucleares

Clasificación: 0 bajo riesgo de MB; 1 alto riesgo de MB

Luego de la recolección, clasificación y tabulación de los datos, estos fueron procesados de la siguiente forma:

1.-A todas las variables se les calcularon sus frecuencias simples y porcentajes.

2.-El cultivo de LCR fue utilizado como prueba de referencia o estándar de oro para la diferenciación definitiva entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica.

2.1.- Los pacientes con cultivo de LCR con desarrollo bacteriano, fueron considerados con meningitis bacteriana.

2.2.- Los pacientes con Cultivo de LCR sin desarrollo bacteriano, fueron considerados con meningitis aséptica.

3.-Al aplicar la escala se hicieron las siguientes consideraciones:

3.1.- Los pacientes con puntuación ≥ 1 fueron clasificados como de alto riesgo para meningitis bacteriana.

3.2.- Los pacientes con puntuación de cero fueron clasificados como de bajo riesgo para meningitis bacteriana.

4.-Para determinar la validez y seguridad de la escala clínica predictiva para el diagnóstico de meningitis bacteriana, fueron calculadas su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Para completar el análisis de su capacidad diagnóstica también se calcularon las razones de verosimilitud, definidas como las razones entre la probabilidad de un resultado positivo o negativo de una prueba en sujetos enfermos y la probabilidad del mismo resultado en sujetos no enfermos (23) y la tasa de errores de clasificación, es decir la proporción de pacientes que fueron clasificados de forma incorrecta al aplicar la escala. (24)

Los cálculos fueron realizados con el apoyo del programa para análisis epidemiológico de datos tabulados de la Organización Panamericana de la Salud EPIDAT, Versión 3.1 (25).

RESULTADOS

Fueron revisadas 85 historias de pacientes con edades comprendidas entre 29 días y 12 años egresados con diagnóstico de meningitis bacteriana, viral, aséptica o inespecífica, entre enero de 1992 y diciembre de 2006, del Departamento de Pediatría del Hospital General “Dr. Jesús Yerena”, ubicado en Caracas, Venezuela. Fueron excluidos 44 pacientes: 14 por haber recibido tratamiento antibiótico previo; 11 por no cumplir con el criterio de pleocitosis en el LCR; 7 por ausencia de reporte del resultado del cultivo de LCR; 5 por ausencia de reporte de alguna de las variables que conforman el Score de meningitis bacteriana, sin cumplir con al menos uno, 4 por PL traumática; 2 por reporte de Staphylococcus coagulasa negativo en el cultivo de LCR y 1 por tratarse de un paciente con derivación ventriculoperitoneal. Finalmente, fueron incluidos 41 pacientes, de los cuales se identificaron 14 con meningitis bacteriana confirmada por desarrollo bacteriano en el cultivo de LCR y 27 con meningitis aséptica confirmada por ausencia de desarrollo bacteriano en el cultivo de LCR. (Figura 1). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (n=29; 70,73 %), siendo los lactantes menores el grupo etareo más afectado (n=26; 63,41 %).

Los agentes causales de meningitis bacteriana fueron Streptococcus pneumoniae (n=5), Haemophilus influenzae (n=4), Neisseria meningitidis (n=3) Staphylococcus aureus (n=1) y Streptococcus sp (n=1). De las meningitis asépticas, en solo una se identificó el agente causal, un virus Herpes 1, por serología positiva en sangre (IgM).

En relación con la aplicación de la escala clínica predictiva, 31 (75,60 %) de los pacientes fueron clasificados como de alto riesgo de meningitis bacteriana, por obtener una puntuación ≥ 1 . De estos, 14 resultaron meningitis bacteriana y 17 meningitis asépticas. Ninguno de los pacientes clasificados como de bajo riesgo de meningitis bacteriana (n=10; 24,39 %) por obtener una puntuación de 0, tuvo dicho diagnóstico. El 100 % (n=14) de los pacientes con meningitis bacteriana obtuvo una puntuación ≥ 2 . No se evidenció meningitis bacteriana en ninguno de los pacientes con puntuación igual a 1. La puntuación más frecuente en los pacientes con meningitis bacteriana fue de 4 (n=5; 35,71 %), mientras que en los pacientes con meningitis aséptica fue de 1 (n=12; 44,44 %). Los predictores o variables de la escala que resultaron positivos con mayor frecuencia en los casos de meningitis bacteriana fueron el Gram del LCR (+) (n=11; 78,57 %) y la concentración de proteínas en LCR ≥ 80 mg/dL (n=11; 78,57 %). (Cuadro 2) En la gran mayoría de las meningitis bacterianas (n=13; 92,85 %) se observaron 2 o más predictores positivos. Las meningitis con cuatro o mas predictores positivos (n=4) resultaron bacterianas. (Cuadro 3)

La sensibilidad y especificidad de la escala fueron de 100 % (IC 95 %: 96,43-100,00 %) y 37,04 % (IC 95 %: 16,97-57,10 %), respectivamente. Se obtuvo un VPP de 45,16 % (IC 95 %: 26,03-64,29 %) y un VPN de 100 % (IC 95%: 95,00-100,00 %). La razón de verosimilitud positiva fue de 1,59 (I.C 95 %: 1,19 – 2,12) y la negativa fue de 0. La tasa de errores de clasificación de la escala fue de 41.46 % (n=17).(Cuadro 4)

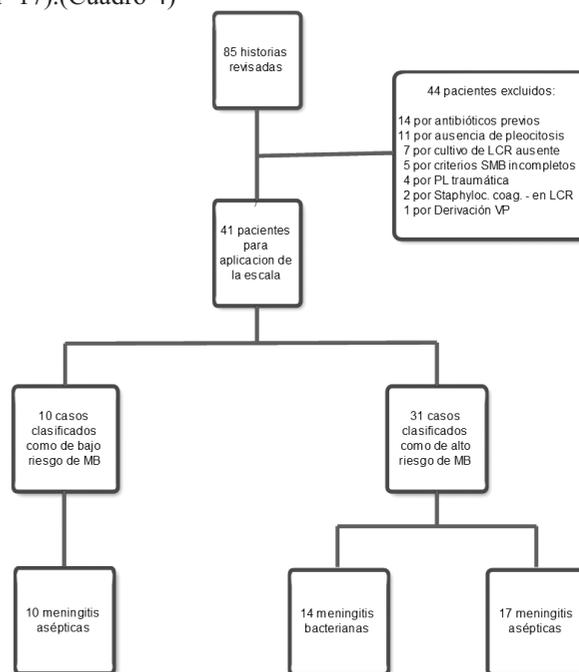


Figura 1. Flujograma de selección y clasificación de pacientes
LCR: Líquido cefalorraquídeo. PL: Punción Lumbar.
VP: Ventrículo peritoneal. MB: Meningitis bacteriana

Cuadro 2. Distribución según frecuencia de presentación de los predictores

Variable	Meningitis Bacteriana		Meningitis Aséptica	
	Fx/n	%	Fx/n	%
Gram de LCR +	11/14	78,57	1/27	3,7
VAPMN en LCR ≥ 1000 cel/mm ³	10/14	71,42	1/27	3,7
Proteínas en LCR ≥ 80 mg/dL	11/14	78,57	9/27	33,33
VAN en SP ≥ 10.000 cel/mm ³	5/14	35,71	12/27	44,44
Convulsiones previo ingreso	3/14	21,43	1/27	3,7

Abrev: VAN: Valor absoluto de neutrófilos. SP: Sangre periférica.
VAPMN: Valor absoluto de polimorfonucleares

Cuadro 3. Distribución según número de predictores positivos.

N° de Predictores Positivos	Meningitis Bacteriana		Meningitis Aséptica	
	Fx/n	%	Fx/n	%
Ningún predictor	0	0	10	37,03
Un predictor	1	7,14	12	44,44
Dos predictores	5	35,71	3	11,11
Tres predictores	4	28,57	2	7,4
Cuatro ó + predictores	4	28,57	0	0
Total	14	100	27	100

Cuadro 4. Índices de evaluación de la escala

Índice	Valor (%)	I. C. 95 %
Sensibilidad	100	96,43 – 100,00
Especificidad	37,04	16,97 – 57,10
VPP	45,16	26,03 – 64,29
VPN	100	95,00 – 100,00
Prevalencia	34,15	18,41 – 49,88
Razón de Verosimilitud +	1,59	1,19 - 2,10

Abrev.: I.C.: Intervalo de Confianza. VPP: Valor Predictivo Positivo.
VPN: Valor Predictivo Negativo

DISCUSIÓN

Los resultados de los índices de evaluación de la escala clínica predictiva para el diagnóstico de meningitis bacteriana que aplicamos en este estudio, evidenciaron que es una excelente herramienta para descartar dicha patología, no para confirmarla. Esto concuerda perfectamente con lo reportado en la literatura. (18,19,21,22) En tal sentido, debemos destacar la relevancia del VPN obtenido (100 %), tomando en cuenta que este varía de forma inversamente proporcional a la tasa de prevalencia de la enfermedad (23). La tasa de prevalencia de meningitis bacteriana en la muestra analizada resultó entre 2 y 9 veces superior a la reportada en los trabajos publicados. (18,19,22)

A pesar de que la tasa de errores de la escala al clasificar a los pacientes en nuestra investigación (41,46 %) luce elevada, esta apenas fue ligeramente mayor que la observada en un estudio recientemente publicado (22). Los errores de clasificación estuvieron representados por los falsos positivos en un 100 % (n=17), casi la misma cifra evidenciada por Nigrovic (99,81 %) (22). Aunque a primera vista la elevada frecuencia de falsos positivos resulta alarmante porque obviamente limita el valor de la escala como prueba diagnóstica, en nuestro criterio preocuparía más que la escala clasificara como de bajo riesgo a pacientes que finalmente resulten con meningitis bacteriana, es decir pacientes falsos negativos. En nuestra casuística, todos los pacientes con meningitis bacteriana confirmada fueron clasificados correctamente como de alto riesgo.

Por otro lado, al revisar la puntuación de los 17 casos que resultaron falsos positivos, 12 de ellos obtuvieron 1 punto. Ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio con meningitis bacteriana confirmada obtuvo dicha puntuación, todos obtuvieron al menos 2 puntos. Pierart, reportó 146 pacientes con 1 punto y ninguno de ellos resultó con meningitis bacteriana (19). En el estudio donde fue desarrollada la escala que aplicamos (5), sólo el 10 % de las meningitis con 1 punto fueron confirmadas como bacterianas. Basados en estos hallazgos, de haber asumido en esta investigación que los pacientes con un solo punto en la escala también tienen un riesgo bajo de meningitis bacteriana hubiese aumentado el valor de la escala como prueba diagnóstica de dicha patología, ya que la tasa de errores, la especificidad y el VPP habrían sido de 12,19 %, 81,48 % y 73,68 %, respectivamente.

Algunos autores han expresado su preocupación por las posibles consecuencias del tratamiento casi sistemático de las meningitis asépticas con antibióticos (18,22). También se

ha señalado que uno de los beneficios potenciales de poder contar con una herramienta diagnóstica que permita de forma acuciosa el descarte o confirmación de la meningitis bacteriana, es la disminución del uso innecesario de antibióticos (7,8). En tal sentido, debemos destacar que en nuestro estudio el 90 % (n=9) de los pacientes con meningitis aséptica con puntuación igual a 0 (n=10; 23,80 %), es decir los verdaderos negativos para meningitis bacteriana clasificados correctamente por la escala, recibieron tratamiento antibiótico. De haberse aplicado la escala como apoyo para decidir su indicación, pudo haberse reducido en un 21,95 % el uso de los mismos.

La principal limitación de este estudio es su índole retrospectiva. Se sabe que la retrospectividad se asocia con sobreestimación de los resultados de las razones de verosimilitud (26). También debemos reconocer que, a pesar de haber hecho una revisión de 15 años, finalmente la muestra recolectada resultó pequeña.

En relación con las reglas o escalas de predicción clínica, debemos tener presente siempre que estas son formuladas con el objetivo de mejorar la eficiencia y acuciosidad del juicio médico (24), es decir, asisten al profesional de la medicina en el momento de tomar una decisión acerca del manejo más apropiado de una situación clínica, pero no lo obliga a tomarla y mucho menos lo reemplaza.

Con base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos concluir que la escala clínica predictiva para el diagnóstico de meningitis bacteriana en Pediatría, de Nigrovic y col., resultó ser una herramienta válida y segura para descartar dicha patología.

Tomando en cuenta las limitaciones de esta investigación, recomendamos la realización de un estudio con una muestra de mayor tamaño y de índole preferiblemente prospectiva, con el objeto de corroborar nuestros resultados.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro más sincero y sentido agradecimiento a todo el personal que labora en el Archivo de historias médicas del Hospital "Dr. Jesús Yerena". Especialmente a las señoras Raquel, Angela y Minerva, genuinas representantes de esos héroes anónimos que ejercen día tras día su incansable actividad en nuestros sufridos hospitales. De todo corazón, muchísimas gracias a todas.

Igualmente, hacemos llegar nuestro sentimiento de gratitud a los Dres. Muris Saad, Mariángel González, Patricia Páez y Martyer Hernández, por su invaluable apoyo y acertadas recomendaciones para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

- 1.- Bingen E, Levy C, de La Rocque F, Boucherat M, Varon E, Alonso J, et al. Bacterial meningitis in children: A french prospective study. *Clin Infect Dis*. 2005;241:1059-63.
- 2.- Mencía S, Casado J, Marín C, González M, Ruiz M. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Esp Pediatr*. 2000;53:94-99.
- 3.- Nigrovic L, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccine. Distinguishing the child with bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(2):112-20.
- 4.- Correa CT, Troncone A, Rodríguez L, Carreño M, Bedoya C, Narváez R, et al. Meningitis. Generalidades: Introducción, definición, etiología, epidemiología, fisiopatología. *Arch Venez Pueb Pediatr*. 2003;63(3):2-11.
- 5.- Nigrovic L, Malley R, Kuppermann N. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post Haemophilus influenzae era. *Pediatrics*. 2002;110(4):712-19.
- 6.- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad. 2006. Cuadro 11. p. 261.
- 7.- Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*. 2006;149:72-76.
- 8.- Graham T. Myth: Cerebrospinal fluid analysis can differentiate bacterial meningitis from aseptic meningitis. *Can J Emerg Med*. 2003;5(5):348-49.
- 9.- Freedman S, Marrocco A, Pirie J, Dick P. Predictors of bacterial meningitis in the era after Haemophilus influenzae. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:1301-1306.
- 10.- Deivanayagan N, Ashok T, Nedunchelian K, Shaffi S, Mala N. Evaluation of CSF variables as a diagnostic test for bacterial meningitis. *J Trop Pediatr*. 1993;39:284-287.
- 11.- Sáez-Llorens X, McCracken G. Bacterial meningitis in children. *The Lancet*. 2003;361:2139-2148.
- 12.- El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 2003;88:615-620.
- 13.- Oostenbrink R, Moons K, Twijnstra M, Grobbee D, Moll H. Children with meningeal sign. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:1189-1194.
- 14.- Tunkel A, Hartman B, Kaplan S, Kaufman B, Roos K, Scheld W. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.

- 15.- Poppert S, Essig A, Stoehr B, Steingruber A, Wirths B, Juretschko S, et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3390-3397.
- 16.- Spanos A, Harrell F, Durack D. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA*. 1989;262(19):2700-2707.
- 17.- Bonsu B, Harper M. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):511-517.
- 18.- Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child*. 2006;91:647-650.
- 19.- Pierart J, Lepage P. Value of the bacterial meningitis score (BMS) for the differential diagnosis of bacterial versus viral meningitis. *Rev Med Liege*. 2006;61(7-8):581-5.
- 20.- Dubos F, De La Rocque F, Levy C, Bingen E, Aujard Y, Cohen R, et al. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 2008;152(3):378-382.
- 21.- Santiago B, Blázquez D, Álvarez M, San Antonio V, García-Arenzana N. Meningitis: ¿Cuándo podemos estar tranquilos? *An Pediatr*. 2008;68(Supl 2):90.
- 22.- Nigrovic L, Kuppermann N, Macías C, Cannavino C, Moro-Sutherland D, Schrenmmer R, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA*. 2007;297(1):52-60.
- 23.- Pita S, Pértegas S. Pruebas diagnósticas. *Cad Aten Primaria*. 2003;10:120-124.
- 24.- Wasson J, Sox H, Neff R, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med*. 1985;313:793-799.
- 25.- Organización Panamericana de la Salud, Junta de Galicia. EPIDAT. Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. Versión 3.1. Disponible en <http://www.paho.org/spanish/sha/epidat.htm>. Consultado el 29-3-2009.
- 26.- Rutjes A, Reitsma J, Di Nisio M, Smidt N, Van Rijn J, Bossuyt P. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMJA*. 2006;174(4):469-476.