

Score para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral

J. Ramos Lizana, M. Vázquez López, J.M. de Cea Crespo, R. Zanotta Alfieri, A. González Vergaz, L.L. Carrasco Marina, T. Bracamonte Bermejo, A. Arregui Sierra

Resumen. *Objetivos.* Comprobar la validez estadística del score propuesto por Thomé y cols. para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica y estudiar la utilidad de dos nuevos parámetros (PCR) y edad del paciente. *Material y métodos.* Se revisan retrospectivamente 136 casos consecutivos de meningitis, clasificándolas en tres grupos según los resultados de los cultivos y el empleo o no de antibióticos i.v.: bacterianas (20), no bacterianas (60) y de etiología incierta (56). Considerando únicamente los pacientes de los dos primeros grupos se analiza la capacidad para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y no bacteriana de los 8 parámetros del score original, la PCR y la edad del paciente, asignando un valor numérico de 0, 1 ó 2 a los valores de cada parámetro. Finalmente se comparan los resultados de aplicar el score que incluye los dos nuevos parámetros con el score original. *Resultados.* Todos los parámetros muestran su significación estadística para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral. El score resultante se emplea para decidir la necesidad de tratamiento antibiótico i.v., persistiendo un pequeño número de pacientes como dudosos. El score con los dos nuevos parámetros clasifica correctamente 78 de los 80 casos, dejando únicamente dos de ellos como dudosos, frente a los cuatro que quedan con el score original. *Conclusión.* El score es un instrumento útil en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacterianas y víricas. La introducción de la PCR y la edad del paciente mejora el valor diagnóstico del test.

An Esp Pediatr 1996;44:35-39.

Palabras clave: Meningitis bacteriana; Meningitis viral; Diagnóstico.

SCORE FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN BACTERIAL AND VIRAL MENINGITIS

Abstract. The purpose of this study was to verify the statistical validity of the score proposed by Thomé et al. for the differential diagnosis between bacterial and viral meningitis and to study the utility of two new parameters (CRP and the patient's age). A retrospective review of 136 consecutive cases of meningitis was made. The cases were classified into three groups according to the culture results and the use or not of intravenous antibiotics. There were 20 cases of bacterial meningitis, 60 non-bacterial and 56 cases of meningitis of uncertain etiology. Considering only the patients in the first two groups, the capacity for differential diagnosis between bacterial and non-bacterial meningitis of the 8 parameters in the original score, the CRP and the patient's age was analyzed with a numeric value of 0, 1, or 2 assigned to each parameter. Finally, the results of applying the score that includes the two new parameters with the original score are compared. We found that all parameters showed statistical significance for the differential diagnosis between bacterial and viral meningitis. The resulting score can be used in order to decide the need for intravenous antibiotic therapy, with only a few cases being uncertain. The score with the two new parameters correctly classified 78 of the 80 cases, while leaving only two cases uncertain as compared to the four that remained unclassified with the original score. We conclude that the score is a useful instrument in the differential diagnosis between bacterial and viral meningitis. Furthermore, the introduction of CRP and the patient's age improves the diagnostic value of the test.

Key words: Bacterial meningitis. Viral meningitis. Diagnostic.

Servicio de Pediatría, Hospital «Severo Ochoa». Leganés, Madrid.

Correspondencia: J. Ramos Lizana

Servicio de Pediatría, Hospital «Severo Ochoa». Avda. Orellana, s/n. 28911 Leganés (Madrid).

Recibido: Mayo 1994

Aceptado: Octubre 1994

Introducción

El diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica es de suma importancia y a menudo difícil en la práctica clínica. Por este motivo, Thomé y cols. en 1980⁽¹⁾, tras un análisis retrospectivo de 145 casos de meningitis, propusieron un score (tabla I), más conocido como «score de Boyer», que valora numéricamente tres parámetros clínicos y cinco analíticos. El valor numérico que asigna a cada parámetro es tanto mayor cuanto más diagnóstico es de meningitis de origen bacteriano. El resultado del score se emplea para decidir la necesidad de tratamiento antibiótico (tabla I).

Los objetivos del presente trabajo son comprobar la validez estadística del score de Boyer y estudiar la utilidad de dos nuevos parámetros en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica.

Material y métodos

Se han revisado retrospectivamente los 136 casos de meningitis atendidas en nuestro hospital entre 1989 y 1992, excluyendo meningitis neonatales, tuberculosas y púrpuras fulminantes. Clasificamos a los pacientes en tres grupos:

1. Meningitis bacterianas: 20 casos. Aquéllas con cultivo de LCR o hemocultivo positivo. Incluyen 16 *Neisseria meningitidis*, 2 *Streptococcus pneumoniae* y 2 *Haemophilus influenzae*.

2. Meningitis no bacterianas: 60 casos. Con cultivos negativos y evolución favorable sin tratamiento antibiótico.

3. Meningitis de etiología incierta: 56 casos. Aquellas con cultivos negativos pero que habían recibido tratamiento antibiótico intravenoso, por lo que no se pudo valorar la evolución espontánea.

Se ha estudiado la utilidad de los parámetros del score de Boyer y de otros dos nuevos, empleando para ello únicamente los pacientes de los dos primeros grupos. Los parámetros estudiados en la publicación original fueron tres clínicos: temperatura, púrpura y signos neurológicos (considerando como tales la obnubilación, coma, convulsiones o signos focales antes del diagnóstico); y cinco analíticos: proteinorraquia, glucorraquia, número de leucocitos en LCR, porcentaje de polimorfonucleares (PMN) en LCR y número de leucocitos en sangre periférica. Hemos estudiado, además la proteína C reactiva (PCR) en sangre, en el momento del diagnóstico y la edad del paciente.

Siguiendo la metodología del trabajo original, a cada parámetro se le asignó un valor numérico de 0, 1 ó 2, según su fre-

Tabla I Score propuesto por Thomé y cols. para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacterianas y víricas

	Score de Boyer		
	0	1	2
Temperatura (°C)	< 39,5	≥ 39,5	
Púrpura ⁽¹⁾	No		Sí
Signos neurológicos ⁽²⁾	No	Sí	
Proteinorraquia (mg/dL)	< 90	90-140	≥ 140
Glucorraquia (mg/dL)	> 35	35-20	≤ 20
Leucocitos/mm ³ en LCR	< 1.000	1.000-4.000	≥ 4.000
(%) PMN en LCR	< 60	≥ 60	
Leucocitos/mm ³ en sangre	< 15.000	≥ 15.000	

⁽¹⁾Púrpura o petequias. ⁽²⁾Obnubilación, coma, convulsiones o signos focales antes del diagnóstico de meningitis. Score ≥ 5: antibióticos inmediatamente. Score 3 ó 4: antibióticos inmediatamente o, si el estado general es bueno, observación y repetir punción lumbar en 6-12 horas. Score 0, 1 ó 2: no antibióticos.

cuencia relativa en las meningitis bacterianas y no bacterianas. La puntuación de 2 se adjudicó al valor de cada parámetro por encima o por debajo del cual sólo se encuentran meningitis bacterianas. La puntuación de 1 se asignó a un valor de cada parámetro con diferencia estadísticamente significativa entre meningitis bacterianas y no bacterianas. A menudo existe más de un valor de cada parámetro que establece una diferencia estadísticamente significativa entre meningitis bacterianas y no bacterianas (por ejemplo, un valor de proteínas en LCR > 90 está presente con una frecuencia significativamente mayor en las meningitis bacterianas que en las no bacterianas; sin embargo, valores de > 70 o > 50 también dan una diferencia significativa). De entre estos valores se ha escogido el que presenta además una buena relación entre sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. Por debajo de este valor se asignó una puntuación de 0. Para los parámetros estudiados en el trabajo de Thomé y cols., cuando no se han encontrado diferencias importantes entre nuestros datos y los del trabajo original, se han mantenido y presentado los valores que se fijaron entonces. La significación estadística se determinó mediante la prueba exacta de Fisher, para comparación de caracteres cualitativos, con tablas 2 por 2, en muestras pequeñas.

Resultados

En la **tabla II** se muestran los valores que adoptan cada uno de los parámetros estudiados en las meningitis bacterianas y no bacterianas.

Parámetros clínicos

Temperatura. En nuestros pacientes se encontró una temperatura ≥ 39,5°C en dos de las 60 meningitis no bacterianas (3%) y en siete de las 20 bacterianas (35%), siendo la diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0,001$). No se halló ninguna temperatura por encima de la cual sólo se encontrasen

Tabla II Valores de los 8 parámetros en nuestros casos. Media ± DS (rango)

	Meningitis no bacterianas (n = 60)	Meningitis bacterianas (n = 20)
Leucocitos/mm ³ sangre	11.900 ± 6.000 (4.200-35.000)	16.800 ± 7.800 (2.100-34.000)
Proteínas LCR (mg/dL)	40 ± 22 (16-119)	231 ± 178 (61-800)
Glucosa LCR (mg/dL)	60 ± 12 (26-100)	41 ± 24 (0-88)
Células/mm ³ LCR	195 ± 343 (15-2.138)	3.350 ± 3.600 (8-12.000)
(%) PMN LCR	38 ± 30 (0-95)	90 ± 8 (60-98)
Temperatura (°C)	38,3 ± 0,5 (37,3-40)	39,3 ± 0,5 (38-40,2)
Edad (años)	7,3 ± 3,9 (1-14)	2,7 ± 2,9 (1-12)
PCR en sangre (mg/L)	14 ± 16 (2-84)	124 ± 96 (3-325)

meningitis bacterianas. Asignamos, pues, el valor 1 a temperatura ≥ 39,5°C y el 0 a temperatura < 39,5°C.

Signos neurológicos. Se encontró algún signo neurológico (obnubilación, coma, signos focales o convulsiones antes del diagnóstico) en una de las 60 meningitis no bacterianas (2%) y en 12 de las 20 bacterianas (60%), siendo la diferencia muy significativa ($p < 0,001$). Se asignó el valor 1 a la presencia de signos neurológicos y el 0 a su ausencia.

Púrpura. Se objetivó púrpura o petequias en una meningitis no bacteriana (2%) y en siete bacterianas (35%), siendo la diferencia muy significativa ($p < 0,001$). No obstante, se ha mantenido el valor 2 para la presencia de púrpura o petequias, con objeto de sobrevalorar las meningitis bacterianas.

Parámetros analíticos

Proteinorraquia. En nuestra serie, con proteínas en LCR ≥ 90 mg/dL se encontraron tres de las 60 meningitis víricas (5%) y 18 de las 20 bacterianas (90%), siendo la diferencia muy significativa ($p < 0,001$). Con proteínas en LCR ≥ 140 mg/dL sólo se hallaron meningitis bacterianas (13 de las 20; 65%). Se asignó un valor de 1 a proteínas entre 90 y 140 y de 2 a proteínas ≥ 140.

Glucorraquia. En nuestros pacientes, una glucorraquia ≤ 35 mg/dL aparecía en dos de las 60 meningitis no bacterianas (3%) y en siete de las 20 bacterianas (35%), siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$).

No se encontró ningún paciente con meningitis no bacteriana y glucorraquia ≤ 20 mg/dL, que sí aparecía en cuatro de las 20 bacterianas (20%). Se asignó el valor 1 a glucosa entre 35 y 20 y el 2 a glucosa ≤ 20.

Número de leucocitos en LCR. Se encontraron ≥ 1.000 leucocitos/mm³ en el LCR de dos de las 60 meningitis no bacterianas (3%) y en 12 de las 20 bacterianas (60%), siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$).

Además, no se encontró ningún paciente con meningitis no

Tabla III Score propuesto con la introducción de dos nuevos parámetros

	Score modificado		
	0	1	2
Temperatura (°C)	< 39,5	≥ 39,5	
Púrpura	No		Sí
Signos neurológicos	No	Sí	
Proteinorraquia (mg/dL)	< 90	90-140	≥ 140
Glucorraquia (mg/dL)	> 35	35-20	≤ 20
Leucocitos/mm ³ en LCR	< 1.000	1.000-4.000	≥ 4.000
(%) PMN en LCR			
Edad > 2 años	< 60	≥ 60	
Edad < 2 años	< 60		≥ 60
Leucocitos/mm ³ en sangre	< 15.000	≥ 15.000	
PCR (mg/L)	≤ 40	40-90	> 90

Score ≥ 5: antibióticos inmediatamente. Score 3 ó 4: antibióticos inmediatamente o, si el estado general es bueno, observación y repetir punción lumbar en 6-12 horas. Score 0, 1 ó 2: no antibióticos.

bacteriana y ≥ 4.000 leucocitos/mm³ en LCR, que sí aparecía en siete de las bacterianas (35%). Asignamos el valor 1 a células en LCR entre 1.000 y 4.000 y el 2 a ≥ 4.000 .

Porcentaje de polimorfonucleares en LCR. En nuestra serie se han encontrado $\geq 60\%$ de PMN en LCR en 18 de las 60 meningitis no bacterianas (30%) y en todas las bacterianas (100%), resultando la diferencia significativa ($p < 0,001$). No se ha encontrado ningún valor de porcentaje de PMN en LCR por encima del cual sólo existiesen meningitis bacterianas. Por tanto, asignamos el valor 1 a $\geq 60\%$.

Número de leucocitos en sangre periférica. En nuestros pacientes, con $\geq 15.000/\text{mm}^3$ leucocitos en sangre en el momento del diagnóstico, encontramos 10 de las 60 meningitis no bacterianas (17%) y 13 de las 20 bacterianas (65%), resultando la diferencia significativa ($p < 0,001$). No se ha encontrado ningún valor de leucocitos en sangre por encima del cual sólo existiesen meningitis bacterianas. Asignamos el valor 1 a $\geq 15.000/\text{mm}^3$.

Los dos nuevos parámetros que hemos analizado en nuestros pacientes son:

Proteína C reactiva (PCR). Con un valor de PCR > 40 mg/L en el momento del diagnóstico se encontraron cinco de las 60 meningitis no bacterianas (8%) y 14 de las 20 bacterianas (70%), resultando la diferencia significativa ($p < 0,001$). Además, con una PCR > 90 mg/L, sólo se hallaron meningitis bacterianas (12 de las 20; 60%). Asignamos el valor 1 a PCR entre 40 y 90 mg/L y el 2 a PCR > 90 mg/L.

Edad. Los pacientes menores de 2 años suponían un 10% de las meningitis no bacterianas (6/60) y un 75% de las bacterianas (15/20), resultando la diferencia significativa ($p < 0,001$). Podría adjudicarse una puntuación de 1 al parámetro edad < 2 años. La introducción de este parámetro en el score mejora la sensibilidad, pero disminuye la especificidad, por lo que optamos por emplear la asociación «edad < 2 años y PMN en LCR

Tabla IV Comparación entre la aplicación del score original y el modificado (número de pacientes con cada puntuación)

	Meningitis no bacterianas		Meningitis bacterianas	
	Original	Modificado	Original	Modificado
0	28	26		
1	25	24		
2	6	9		
3	1	1	1	1
4			2	0
5			2	0
6			5	2
7			3	4
8			4	2
9			2	5
10			0	2
11			0	3
12			1	1

$> 60\%$ », que mejora la sensibilidad sin hacerle perder especificidad al test.

Edad < 2 años y PMN en LCR $\geq 60\%$. Con estos datos encontramos el 75% de las meningitis bacterianas (15/20) y ninguna de las víricas (0%), resultando la diferencia significativa ($p < 0,001$). Asignamos el valor 1 a los pacientes que, teniendo menos de 2 años de edad, tienen además $\geq 60\%$ de PMN en el LCR y el 0 a los que no cumplen estas premisas. No hemos asignado el valor 2 a este parámetro porque parece posible que alguna meningitis vírica lo cumpla aunque no hayamos encontrado ninguna entre nuestros casos. Con la introducción de estos dos nuevos parámetros («PCR» y «edad < 2 años y PMN $\geq 60\%$ ») hemos realizado un nuevo score (tabla III). Puede observarse que en los pacientes < 2 años la presencia de $< 60\%$ de PMN en el LCR puntúa 0 y la de $\geq 60\%$, puntúa 2, como resultado de la introducción del nuevo parámetro.

Comparando entre la aplicación del score de Boyer y la del modificado con los dos nuevos parámetros en nuestros casos (tabla IV), se puede apreciar que el número de pacientes con puntuación de 3 ó 4 (dudosa) queda reducido, y que aumenta la puntuación de los pacientes en el grupo con score de 5 o mayor.

Discusión

El diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica continúa siendo un problema clínico frecuente. La duda suele plantearse en pacientes sin aspecto séptico, con menos de 1.000 leucocitos/mm³ en el LCR, con más del 60% de PMN y glucorraquia normal. En esta situación suele recomendarse⁽²⁾ mantener al paciente en observación y repetir la punción lumbar en 4-6 horas o iniciar tratamiento antibiótico y suspenderlo a las 72 horas si los cultivos han sido negativos y el curso clínico es sugestivo de meningitis vírica. La primera actitud conlleva el temor de demorar un tratamiento antibiótico que podría ser necesario y el inconveniente de tener que repetir la punción

lumbar. La segunda actitud se sigue frecuentemente, pero en la práctica clínica la decisión de suspender los antibióticos tras 72 horas de tratamiento en un paciente que ha evolucionado bien resulta difícil, porque el germen puede tardar más tiempo en crecer o por el temor a los falsos negativos. La situación no ha cambiado sustancialmente desde que en 1980 Thomé y cols. propusieron un score⁽¹⁾ para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacterianas y víricas. Está bien establecido que cada uno de los parámetros considerados en este score se comporta de modo diferente en las meningitis bacterianas que en las víricas. Sin embargo, ninguno de ellos posee la suficiente sensibilidad y especificidad como para establecer el diagnóstico por sí solo⁽³⁻⁵⁾. El fundamento del score consiste en combinarlos para obtener un test con una razonable sensibilidad y especificidad, capaz de dar al clínico una mayor seguridad en el diagnóstico diferencial.

Desde su publicación, el score ha sido empleado provechosamente en diversos centros de nuestro país⁽⁶⁻⁸⁾, pero encuentra a menudo razonables reticencias por parte de muchos pediatras.

En nuestra experiencia el score es útil en al menos dos aspectos. En primer lugar evita tratamientos antibióticos innecesarios y hospitalizaciones prolongadas. En segundo lugar, en los casos en que el score no ha sido tenido en cuenta y se ha iniciado el tratamiento antibiótico, facilita la decisión de suspenderlo a las 72 horas cuando los cultivos son negativos, decisión que, como se ha comentado, no siempre resulta sencilla.

Dado que nuestra experiencia previa con el score ha sido positiva, hemos retomado el tema para comprobar de nuevo la validez estadística del score y en lo posible, mejorarlo. Otros autores han estudiado previamente estos aspectos. En nuestra opinión, tanto en estos trabajos como incluso en el original de Boyer, la metodología empleada no queda completamente aclarada, por lo que se ha puesto un especial cuidado en este aspecto.

Aunque el tamaño de nuestra muestra es pequeño, los valores medios de los parámetros estudiados son similares a los de otras series de meningitis bacterianas. En estas series la media de células en LCR oscila entre 2.000 y 7.000 por mm³^(3,5,9), el porcentaje de PMN entre 80 y 90%^(10,11), la glucorraquia entre 20 y 40 mg/dL^(3,9-11), la proteinorraquia entre 130 y 300 mg/dL^(3,9-11), la leucocitosis en sangre periférica entre 14 y 18.000 por mm³^(10,12,13) y la proteína C reactiva en torno a 140-180 mg/L^(10,13). La presencia de púrpura o petequias se describe en un 11-14%^(13,14) de las meningitis en las series con meningitis debidas a diversos gérmenes (en las que predomina en general el *H. influenzae*). En las meningitis o infecciones por meningococos se observa en un 49% de los pacientes⁽¹²⁾, cifra más parecida a la de nuestra serie donde predominan los casos por este germen. La disminución del nivel de conciencia se refiere en un 50-80% de los pacientes^(13,14), la convulsiones antes del ingreso en 14-20%^(11,13,14) y los signos focales en un 7-16%^(2,11,13). En la mayoría de nuestros casos con signos neurológicos, éstos consistieron en disminución del nivel de conciencia; sólo dos pacientes presentaron convulsiones y ninguno signos neurológicos focales.

En la primera parte de nuestro trabajo hemos comprobado

la validez del score original de Boyer. Según nuestros datos, los valores de algunos parámetros que diferencian las meningitis bacterianas de las no bacterianas podrían haberse modificado ligeramente, pero hemos optado por presentar y mantener los valores del score original, habida cuenta de los buenos resultados obtenidos con él hasta ahora.

En la segunda parte del trabajo hemos estudiado la utilidad de dos nuevos parámetros, la PCR y la edad del paciente. La proteína C reactiva es una proteína sintetizada en el hígado que se encuentra normalmente en el plasma en pequeñas cantidades (< 10 mg/L). Varios estudios⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ han demostrado que aumenta en las infecciones bacterianas. Aunque también puede aumentar en infecciones virales, particularmente por adenovirus⁽¹⁸⁾, la determinación de la PCR en sangre es útil en el diagnóstico diferencial entre infecciones víricas y bacterianas, especialmente en los pacientes con más de 12 horas de evolución^(16,17). En el trabajo de Peltola⁽¹⁶⁾ una PCR > 20 mg/L (independientemente del tiempo de evolución) tenía una sensibilidad del 89% y una especificidad del 77% para el diagnóstico de infección bacteriana. En el estudio de Putto⁽¹⁷⁾, en pacientes con más de 12 horas de evolución, una PCR > 20 mg/L tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75%, y una PCR > 40 mg/L, una sensibilidad del 79% y una especificidad del 90%. Otros trabajos han estudiado específicamente el valor de la PCR en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica^(10,19,20). Roine⁽¹⁰⁾ encuentra que una PCR ≥ 20 mg/L tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Todos los casos de meningitis bacteriana con PCR < 20 mg/L llevaban menos de 12 horas de evolución. El valor máximo de PCR que se encontró en una meningitis aséptica fue de 84. Nuestros datos no muestran una sensibilidad ni especificidad tan altas (para PCR > 20 mg/L; 83 y 65%, respectivamente), por lo que escogimos un valor de corte de 40 mg/L para mejorar la especificidad.

La PCR puede no estar disponible de urgencias en algunos centros o a ciertas horas. Puesto que su aportación se ha añadido simplemente a la de otros parámetros, sin modificar la valoración de la puntuación final del score, puede omitirse su valoración si no se dispone de ella.

La mayor parte de los casos de meningitis bacteriana se presenta en los menores de 2 años⁽²⁾. La introducción de este parámetro en el score, como era de esperar, lo sensibiliza para el diagnóstico de las meningitis bacterianas, precisamente, además en el grupo de pacientes donde la valoración clínica es más difícil y menos fiable.

En resumen, nuestros resultados confirman la validez estadística del score de Boyer y demuestran la utilidad de introducir dos nuevos parámetros. Aunque en nuestros casos, ninguna meningitis bacteriana obtuvo una puntuación menor de 3, no debe olvidarse que la sensibilidad del test no es con toda probabilidad del 100% y que debe vigilarse atentamente a los pacientes que permanezcan sin tratamiento antibiótico.

Esperamos que este trabajo sirva, al menos, para replantear el tema del llamado score de Boyer y que otros profesionales

puedan beneficiarse de la misma utilidad que nosotros le venimos apreciando.

Bibliografía

- 1 Thomé J, Bovier-Lapierre M, Vercherat M, Boyer P. Méningite bactérienne ou méningite virale?. Etude d'un score permettant une orientation étiologique precoce dans les méningites de diagnostic difficile. *Pédiatrie* 1980;**35**:225-236.
- 2 Feigin R, McCracken GH, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:785-814.
- 3 Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:423-432.
- 4 Rodewald LE, Woodin KA, Szilagyi PG, Arvan DA, Raubertas RF, Powell KR. Relevance of common tests of cerebrospinal fluid in screening for bacterial meningitis. *J Pediatr* 1991;**119**:363-369.
- 5 Eiden J, Yolken RH. C-reactive protein and Limulus ameocyte lysate assay in diagnosis of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1986;**108**:423-426.
- 6 Fernández Pou J, Cahuana Cárdenas A, Joussef Fashed W, Iribarren Udobro I, Gairi Tahull JM, Oliva Sieso F. Diagnóstico diferencial de las meningitis dudosas en la infancia. Estudio y aplicación del «Score» de Boyer. Parte I. *Rev Esp Pediatr* 1983;**39**:189-194.
- 7 Cahuana Cárdenas A, Fernández Pou J, Youssef Fashed W, Iribarren Udobro I, Gairi Tahull JM, Oliva Sieso F. Diagnóstico diferencial de las meningitis dudosas en la infancia. Estudio y aplicación del «Score» de Boyer y corrección del mismo. Parte II. *Rev Esp Pediatr* 1983;**39**:195-198.
- 8 Roza M, Fernández M, Yáñez B, Miguel MA, Méndez J, Sobrino A. Aplicación del «Score» de Boyer para el diagnóstico diferencial de las meningitis. *An Esp Pediatr* 1983;**18**:97-102.
- 9 Lebel MH, FRCPC, McCracken GH. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989;**83**:161-167.
- 10 Roine I, Banfi A, Bosch P, Ledermann W, Contreras C, Peltola H. Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources: a Chilean experience. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:923-928.
- 11 Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. En: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. WB Saunders Company, 1987; vol I, págs. 439-465.
- 12 Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:224-227.
- 13 Kilpi T, Anttila M, Kallio MJT, Peltola H. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* 1991;**338**:406-409.
- 14 Valmari P, Peltola H, Ruuskanen O, Korvenranta H. Childhood bacterial meningitis: initial symptoms and signs related to age, and reasons for consulting a physician. *Eur J Pediatr* 1987;**146**:515-518.
- 15 Peltola H, Laipio ML, Siimes MA. Quantitative C-reactive protein (CRP) determined by an immunoturbidimetric method in rapid differential diagnosis of acute bacterial and viral diseases of children. *Acta Pediatr Scand* 1984;**73**:273-274.
- 16 Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremia versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988;**113**:641-646.
- 17 Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, Peltola H, Sarkkinen H, Viljanen MK, Halonen P. C-reactive protein (CRP) in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child* 1986;**61**:24-29.
- 18 Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr* 1985;**107**:97-100.
- 19 Peltola H. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet* 1982;**1**:980-983.
- 20 Sabel KG, Hanson LA. The clinical usefulness of C-reactive protein determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy. *Acta Pediatr Scand* 1974;**63**:381-388.