

# UTILIZAÇÃO DE ESCORE E DOSAGEM DE LACTATO NO LÍQUOR PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MENINGITE BACTERIANA E MENINGITE ASSÉPTICA

Use of score and cerebrospinal fluid lactate dosage in differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis

Frederico Ribeiro Pires<sup>a,\*</sup>, Andréia Christine Bonotto Farias Franco<sup>o</sup>,  
Alfredo Elias Gilio<sup>a,b</sup>, Eduardo Juan Troster<sup>a</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o Escore para Meningite Bacteriana (EMB) isolado e associado ao valor do lactato no líquido para diferenciar meningite bacteriana (MB) e meningite asséptica (MA).

**Métodos:** Foram selecionadas crianças com meningite atendidas em hospital terciário privado entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. Os dados foram obtidos na admissão. Utilizou-se o EMB com: coloração de Gram no líquido (2 pontos); neutrófilos no líquido  $\geq 1.000$  células/mm<sup>3</sup> (1 ponto); proteína no líquido  $\geq 80$  mg/dL (1 ponto); neutrófilos no sangue periférico  $\geq 10.000$  células/mm<sup>3</sup> (1 ponto); e convulsão durante/antes da chegada (1 ponto). Analisou-se também o lactato no líquido (elevado:  $\geq 30$  mg/dL). Avaliaram-se sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo de diversos valores de corte do EMB e do EMB associado ao lactato elevado para prever MB.

**Resultados:** Dos 439 pacientes elegíveis, 94 não tinham todos os dados necessários para o escore, sendo 345 pacientes selecionados: 7 no grupo de MB e 338 no de MA. Como preditivos de MB, o EMB  $\geq 1$  mostrou sensibilidade de 100% (intervalo de confiança de 95% – IC95% 47,3–100), especificidade de 64,2% (58,8–100) e valor preditivo negativo de 100% (97,5–100), enquanto o EMB  $\geq 2$  ou EMB  $\geq 1$  associado a lactato líquido  $\geq 30$  mg/dL mostrou sensibilidade de 100% (47,3–100), especificidade de 98,5% (96,6–99,5) e valor preditivo negativo de 100% (98,3–100).

**Conclusões:** O EMB com 2 pontos associado à dosagem de lactato no líquido manteve a sensibilidade e o valor preditivo negativo, ao passo que aumentou a especificidade para identificar meningites bacterianas em relação à utilização do EMB com 1 ponto.

**Palavras-chave:** Escore de meningite bacteriana; Meningite; Lactato.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate Bacterial Meningitis Score (BMS) on its own and in association with Cerebrospinal Fluid (CSF) lactate dosage in order to distinguish bacterial from aseptic meningitis.

**Methods:** Children diagnosed with meningitis at a tertiary hospital between January/2011 and December/2014 were selected. All data were obtained upon admission. BMS was applied and included: CSF Gram staining (2 points); CSF neutrophil count  $\geq 1,000$  cells/mm<sup>3</sup> (1 point); CSF protein  $\geq 80$  mg/dL (1 point); peripheral blood neutrophil count  $\geq 10,000$  cells/mm<sup>3</sup> (1 point) and seizures upon/before arrival (1 point). Cutoff value for CSF lactate was  $\geq 30$  mg/dL. Sensitivity, specificity and negative predictive value of several BMS cutoffs and BMS associated with high CSF lactate were evaluated for prediction of bacterial meningitis.

**Results:** Among 439 eligible patients, 94 did not have all data available to complete the score, and 345 patients were included: 7 in bacterial meningitis group and 338 in aseptic meningitis group. As predictive factors of bacterial meningitis, BMS  $\geq 1$  had 100% sensitivity (95%CI 47.3–100), 64.2% specificity (58.8–100) and 100% negative predictive value (97.5–100); BMS  $\geq 2$  or BMS  $\geq 1$  associated with high CSF lactate also showed 100% sensitivity (47.3–100); but 98.5% specificity (96.6–99.5) and 100% negative predictive value (98.3–100).

**Conclusions:** 2 point BMS in association with CSF lactate dosage had the same sensitivity and negative predictive value, with increased specificity for diagnosis of bacterial meningitis when compared with 1-point BMS.

**Keywords:** Bacterial meningitis score; Meningitis; Lactate.

\*Autor correspondente. E-mail: [frederico\\_ripres@hotmail.com](mailto:frederico_ripres@hotmail.com) (F.R. Pires).

<sup>a</sup>Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>b</sup>Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 12 de setembro de 2016; aprovado em 3 de fevereiro de 2017; disponível on-line em 25 de outubro de 2017.

## INTRODUÇÃO

A distinção entre as formas bacteriana e asséptica é fundamental no atendimento inicial das crianças com meningite.<sup>1</sup> Nas meningites bacterianas, o início imediato de antibioticoterapia e a internação são fundamentais, enquanto nas meningites assépticas (geralmente virais) são necessárias apenas medidas de suporte.<sup>1-7</sup> Entretanto, na prática diária, essa diferenciação nem sempre é fácil, especialmente nos casos de meningite viral com predomínio neutrofilico no líquido inicial. Por essa razão, muitas das crianças com meningite viral são hospitalizadas e recebem tratamento antimicrobiano até resultado das culturas, o que pode levar alguns dias.<sup>8-10</sup> Considerando a necessidade de diminuir essas internações e o uso de antibióticos desnecessários, foram propostos dois escores: o primeiro, denominado *Bacterial Meningitis Score* (BMS) — Escore para Meningite Bacteriana (EMB) —, foi proposto por Nigrovic et al.<sup>11</sup> e demonstrou sensibilidade e valor preditivo negativo próximos de 100%. O segundo, denominado *Meningitest*, foi proposto por autores europeus,<sup>12</sup> mas mostrou menor especificidade em comparação ao primeiro. O escore de Nigrovic et al.<sup>11</sup> está representado na Tabela 1; esse escore leva em conta um critério clínico e quatro laboratoriais. É atribuído um ponto para cada critério e dois pontos para o critério Gram. Caso todos os critérios sejam negativos, a sensibilidade e o valor preditivo negativo são de 100% para afastar meningite bacteriana (MB).<sup>11</sup>

A partir da publicação inicial de Nigrovic et al.,<sup>11</sup> surgiram vários estudos para avaliar esse escore.<sup>13,14</sup> Em 2012, os mesmos autores publicaram metanálise que confirmou a alta sensibilidade e o alto valor preditivo negativo desse escore.<sup>2</sup> No Brasil, Mekitarian Filho e colaboradores demonstraram ótimos resultados utilizando o escore para crianças com meningite atendidas no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP), observando sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%.<sup>15</sup> Além dos escores, pode-se utilizar também a dosagem

de lactato no líquido para diferenciar MB e meningite asséptica (MA). Nos estudos, o ponto de corte com melhor sensibilidade e especificidade para essa distinção não está bem estabelecido, variando de 2,1 a 4,4 mmol/L. Estudo brasileiro recente utiliza como ponto de corte o valor de 30 mg/dL.<sup>16</sup>

O único estudo brasileiro que utiliza o EMB foi realizado em apenas um serviço. São necessários, portanto, estudos em outros serviços para que esses resultados possam ser confirmados. Dessa forma, o objetivo primário foi avaliar o poder discriminatório do EMB para diferenciar a MB da MA, no contexto de um hospital terciário privado brasileiro. Como objetivo secundário, verificou-se o valor do lactato no líquido para a diferenciação entre as meningites bacteriana e asséptica.

## MÉTODO

Todas as crianças com idade entre 1 mês e 14 anos incompletos, atendidas no serviço de emergência do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE (São Paulo – SP) entre 1 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2014, com Classificação Internacional de Doenças (CID) envolvendo meningite (A87, A87.0-9, G00 e G00.0-9), foram inicialmente selecionadas para o estudo.

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, realizado por meio de análise de dados em prontuários e busca de exames laboratoriais pelo site institucional. Todos os dados foram obtidos na admissão. Dois autores (FRP e ACBFF) foram responsáveis pela coleta e tabulação dos dados.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 1 mês e 14 anos incompletos no dia do atendimento inicial; diagnóstico de meningite com leucócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) >9 células/ $\mu$ L (levando em consideração a taxa de correção leucócitos: eritrócitos de 1:500 para acidente de punção). Os critérios de exclusão foram: instabilidade hemodinâmica, evidência de herniação cerebral, presença de derivação ventricular ou neurocirurgia recente; epilepsia prévia, imunossupressão; outra infecção bacteriana que necessitasse de antibioticoterapia parenteral ou ter recebido antibiótico 72 horas antes da punção lombar.

As variáveis analisadas foram: sexo, idade, presença de convulsão, análise sérica de neutrófilos absolutos e proteína C reativa (PCR), análise líquórica de glicose, lactato, neutrófilos, proteína e Gram, além de hemocultura e cultura do LCR. Todos os exames foram coletados na admissão. Com relação ao LCR, o citológico diferencial foi realizado por meio de contagem microscópica após concentração em citocentrífuga e coloração pancromática. Já quanto à parte bioquímica, incluindo o lactato, o método foi automatizado (Fusion®) — de química seca.

Os desfechos analisados foram a presença de MB ou MA. Foram consideradas, no grupo das meningites bacterianas, aquelas crianças que tiveram a cultura bacteriana positiva no

**Tabela 1** O Escore de Meningite Bacteriana (Bacterial Meningitis Score)\*.

Preditores do Escore de Meningite Bacteriana	Critérios
Coloração de Gram no LCR	Resultado positivo (2 pontos)
Neutrófilos absolutos no LCR	$\geq 1.000$ células/mm <sup>3</sup> (1 ponto)
Proteína no LCR	$\geq 80$ mg/dL (1 ponto)
Neutrófilos absolutos no sangue periférico	$\geq 10.000$ células/mm <sup>3</sup> (1 ponto)
Convulsão	Durante ou logo antes da chegada (1 ponto)

LCR: líquido cefalorraquidiano; \*Traduzido do artigo original: Nigrovic et al.<sup>11</sup>.

LCR ou pleocitose ( $>9/\text{mm}^3$ ) associada à hemocultura positiva para o patógeno bacteriano. O grupo das meningites assépticas foi constituído pelas demais crianças que não se encaixaram na classificação descrita.

A amostra deste estudo — 345 pacientes — foi obtida por conveniência no período de quatro anos, sendo suficiente para a estimativa de um intervalo de confiança de 95% (IC95%) para uma medida de acurácia da ordem de 65%, com um erro amostral de 5%. Como os objetivos primários e secundários do estudo não envolviam a realização de testes de hipóteses, a estimação do poder estatístico da amostra não foi considerada.

Na análise estatística, o sexo dos pacientes foi descrito nos grupos por frequências absolutas e porcentagens e comparado com o teste exato de Fisher. As variáveis numéricas foram descritas por medianas e quartis e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Para avaliar o poder discriminatório do EMB na diferenciação de crianças com MB e MA, foram calculadas as medidas de acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, além do coeficiente de concordância kappa para comparar a concordância entre o escore analisado e a cultura no diagnóstico de MB, sendo todas as medidas acompanhadas de seus valores de 95%. Os cálculos foram efetuados de acordo com recomendações de Altman<sup>17</sup> e com o auxílio dos pacotes R, na versão 3.1.3 (*R Foundation*

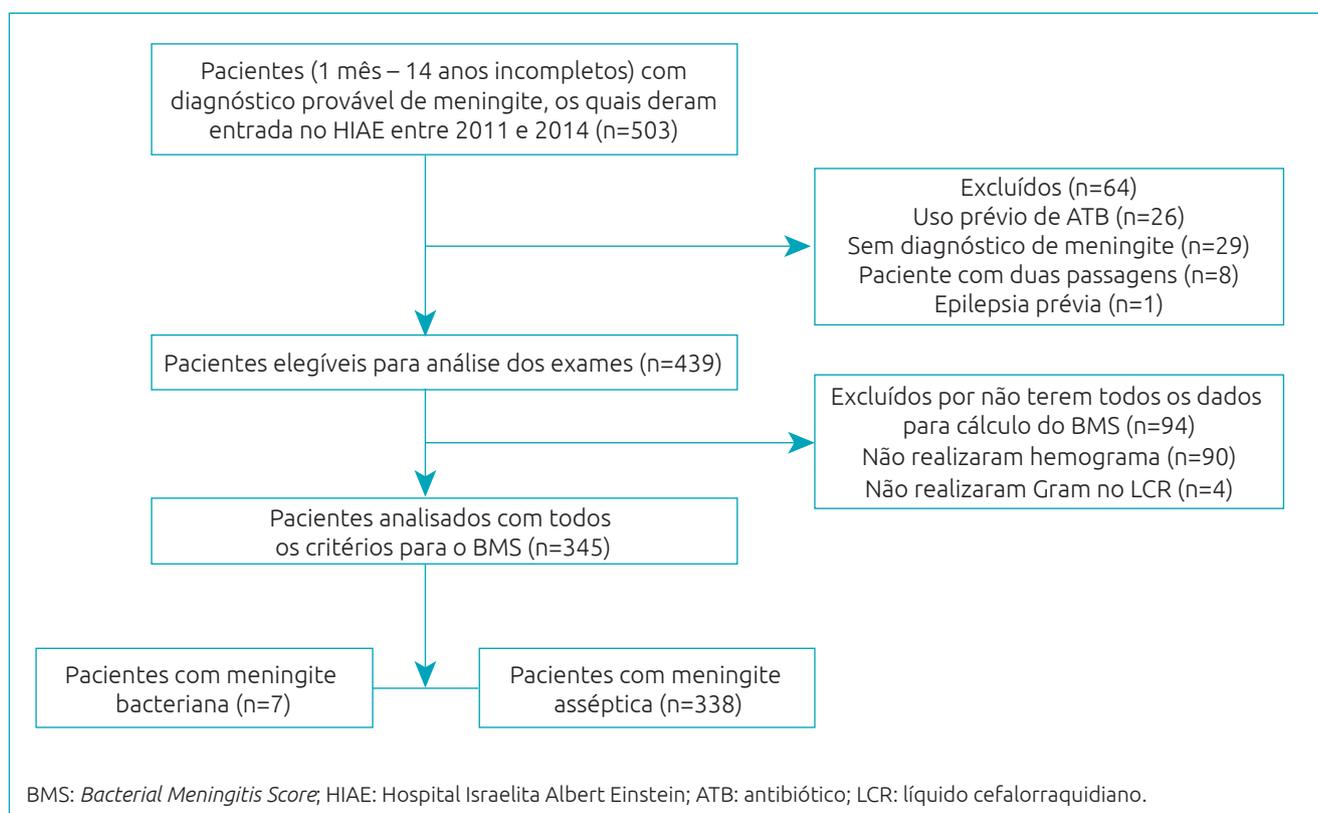
for *Statistical Computing*, Vienna, Austria), e Microsoft Excel, na versão 2010 (*Microsoft*, Redmond, EUA). O nível de significância adotado nas comparações foi 5%.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIAE, juntamente com a Plataforma Brasil, sob o parecer consubstanciado CAAE: 46335015.2.0000.0071.

## RESULTADOS

Foram identificados 503 pacientes que deram entrada no HIAE (SP) entre 2011 e 2014 e preencheram os critérios de inclusão supracitados. Desses, 64 foram excluídos devido às seguintes condições: uso prévio de antibiótico ( $n=26$ ); sem diagnóstico de meningite ( $n=29$ ); paciente com duas passagens pelo hospital ( $n=8$ ); e epilepsia prévia ( $n=1$ ). Das 439 crianças elegíveis para análise dos exames, 94 não realizaram todos os exames para análise do EMB — 90 não realizaram hemograma e 4 não realizaram Gram no LCR —, sendo, por isso, excluídas no segundo momento. Dessa forma, 345 pacientes preencheram todos os pré-requisitos e foram selecionados para o estudo (Fluxograma 1), dos quais 7 ficaram no grupo de MB e 338 no grupo de MA.

Os microrganismos isolados nas culturas dos setes pacientes do grupo de MB foram: *Streptococcus pneumoniae* (5 casos), *Neisseria meningitidis* (1 caso) e *Enterococcus faecalis* (1 caso).



**Fluxograma 1** Casuística.

No grupo MA, 292 realizaram a pesquisa para enterovírus por reação em cadeia de polimerase (RCP) no LCR e 237 tiveram resultado positivo (81%).

Ao comparar os dois grupos, não houve evidência de diferença de idade, sexo ou número de neutrófilos no sangue (Tabela 2). O grupo MB apresentou, em relação ao grupo MA, um maior valor de lactato no LCR (60,7 *versus* 15,5 mg/dL), neutrófilos no LCR (1.866 *versus* 32,5/mm<sup>3</sup>), PCR no sangue (23,3 *versus* 1,53 mg/L) e proteína no LCR (83 *versus* 30 mg%), como mostra a Tabela 2.

Na análise do EMB com 1 ponto como sendo o corte na diferenciação entre MB e MA, ou seja, caso o paciente apresente 1 ponto ou mais no EMB, ele deve ser tratado como provável MB, observaram-se: sensibilidade de 100% (IC95% 47,3–100), especificidade de 64,2% (IC95% 58,8–69,3), valor preditivo negativo de 100% (IC95% 97,5–100) e coeficiente kappa entre o escore e a cultura do LCR de 0,07 (IC95% -0,07–0,2).

Ao utilizar o ponto de corte do EMB para 2 pontos, considerando com MB aqueles pacientes com 2 pontos ou mais, foram obtidos os mesmos 100% (IC95% 47,3–100) de sensibilidade e de valor preditivo negativo (IC95% 98,3–100), mas houve aumento da especificidade para 98,8% (IC95% 97,0–99,7), e

o coeficiente kappa entre o escore e a cultura do LCR foi de 0,77 (IC95% 0,55–0,99) (Tabela 3).

Utilizando-se o lactato no LCR para diferenciar MB e MA, com o valor de corte de 30 mg/dL, foram obtidos: sensibilidade de 85,7% (IC95% 42,1–99,6), especificidade de 99,1% (IC95% 97,4–99,8), valor preditivo negativo de 99,7% (IC95% 98,4–100,0) e coeficiente kappa entre o escore e a cultura do LCR de 0,74 (IC95% 0,49–0,99).

Combinando-se o EMB com 2 pontos ou o EMB com 1 ponto e o lactato no LCR  $\geq$ 30 mg/dL, foram verificados: sensibilidade de 100% (IC95% 47,3–100,0), especificidade de 98,5% (IC95% 96,6–99,5), valor preditivo negativo de 100% (IC95% 98,3–100,0) e coeficiente kappa entre o escore e a cultura do LCR de 0,73 (IC95% 0,49–0,96).

## DISCUSSÃO

Ao analisar o valor preditivo para MB do EMB com corte para 1 ponto, observaram-se sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%, além de baixa especificidade (64,2%), o que está de acordo com o que já foi observado por outros autores.<sup>11-15</sup> Nos resultados do presente estudo, o que chama a atenção é o

**Tabela 2** Comparação entre o grupo com meningite bacteriana e o grupo com meningite asséptica.

	Meningite asséptica (n=338)	Meningite bacteriana (n=7)	p-valor
Sexo*			
Feminino	138 (40,8)	2 (28,6)	0,705
Masculino	200 (59,2)	5 (71,4)	
Idade (anos) <sup>&amp;</sup>	5,1 [3,6–7,1]	3,2 [0,7–6,3]	0,266
Lactato no LCR (mg/dL) <sup>&amp;</sup>	15,5 [13,5–17,4]	60,7 [46,6–71,3]	<0,001
Neutrófilos no LCR (n/mm <sup>3</sup> ) <sup>&amp;</sup>	32,5 [10,0–94,3]	1866,0 [939,0–2573,0]	<0,001
Neutrófilos no sangue (n/mm <sup>3</sup> ) <sup>&amp;</sup>	8524,0 [6065,0–11086,8]	18144,0 [8293,5–24173,0]	0,066
PCR no sangue (mg/L) <sup>&amp;</sup>	1,5 [0,7–2,8]	23,3 [17,0–30,7]	<0,001
Proteína no LCR (mg%) <sup>&amp;</sup>	30,0 [23,0–40,8]	83,0 [73,0–275,0]	<0,001

LCR: líquido cefalorraquidiano; PCR: Proteína C Reativa; \*Valor em n (%); &Valor em mediana (intervalo interquartil).

**Tabela 3** Comparação entre os diferentes escores.

Medidas	EMB $\geq$ 1 % (IC95%)	EMB $\geq$ 2 % (IC95%)	Lactato $\geq$ 30 mg/dL % (IC95%)	EMB+lactato* % (IC95%)
Sensibilidade	100,0 (47,3–100,0)	100,0 (47,3–100,0)	85,7 (42,1–99,6)	100,0 (47,3–100,0)
Especificidade	64,2 (58,8–69,3)	98,8 (97,0–99,7)	99,1 (97,4–99,8)	98,5 (96,6–99,5)
Acurácia	64,9 (59,6–70,0)	98,8 (97,1–99,7)	98,8 (97,1–99,7)	98,6 (96,7–99,5)
Valor preditivo positivo	5,5 (2,2–10,9)	63,6 (30,8–89,1)	66,7 (29,9–92,5)	58,3 (27,7–84,8)
Valor preditivo negativo	100,0 (97,5–100,0)	100,0 (98,3–100,0)	99,7 (98,4–100,0)	100,0 (98,3–100,0)
Coeficiente kappa	0,07 (-0,07–0,20)	0,77 (0,55–0,99)	0,74 (0,49–0,99)	0,73 (0,49–0,96)

EMB: Escore para Meningite Bacteriana; \*Considerada meningite bacteriana se EMB $\geq$ 2 pontos ou EMB $\geq$ 1 associado a lactato no LCR $\geq$ 30 mg/dL.

amplo intervalo de confiança da sensibilidade (47,0 a 100%). Tal amplitude se deve ao pequeno número de casos de MB na nossa amostra, em comparação ao grande número de casos de MA. Além disso, o valor do kappa é baixo nesta análise,<sup>17</sup> ou seja, a concordância entre o escore e o método padrão-ouro (cultura) é reduzida, indicando que o EMB pode não ser o melhor escore para a população estudada.

Na análise do EMB com corte para 2 pontos, a presente casuística manteve 100% de sensibilidade e valor preditivo negativo, além de subir a especificidade para 98,8%, o que geraria baixa taxa de internação hospitalar, sem deixar de internar os pacientes com MB. No entanto, pelo baixo número de casos de MB, em comparação com a MA, é preciso ter cuidado com a interpretação desse dado, uma vez que o estudo de Nigrovic et al.<sup>11</sup> demonstrou sensibilidade de 87% quando aumentou o ponto de corte para 2 pontos. Ou seja, 13% das crianças com MB teriam risco de ter tido alta hospitalar no atendimento inicial, caso o corte do EMB fosse de 2 pontos no referido estudo americano.

Com relação ao valor isolado do lactato líquórico, considerando MB valores maiores ou iguais a 30 mg/dL, observou-se sensibilidade de 85,7%, especificidade de 99,1% e valor preditivo negativo de 99,7%. Os nossos resultados estão de acordo com a literatura, ou seja, trata-se de um critério muito específico e pouco sensível.<sup>16</sup> Dessa forma, utilizando apenas esse critério há risco de deixar de internar pacientes com MB.

Como o EMB com ponto de corte de dois não demonstrou, isoladamente, sensibilidade de 100% em outro estudo<sup>11</sup> e pelo fato de o lactato líquórico isolado também ser um critério específico e não muito sensível, propusemos a união desses dois parâmetros. Ao considerar como preditivo de MB aquele paciente com dois ou mais pontos no EMB ou um ponto no EMB associado ao valor líquórico do lactato maior ou igual a 30 mg/dL, observaram-se sensibilidade de 100%, especificidade de 98,5% e valor preditivo negativo de 100%. Aqueles que não preenchessem tais critérios seriam considerados portadores de MA. O coeficiente kappa de 0,73 demonstra boa concordância<sup>17</sup> entre este novo escore e a confirmação da MB. Em vez de aplicar apenas o EMB com 1 ponto, como já consagrado em outros estudos,

a vantagem dessa nova abordagem é o aumento significativo da especificidade, sem abrir mão da alta sensibilidade.

Na presente casuística, a frequência de MB foi de 2% (IC95% 0,8–4,1) dos casos. Esse dado é muito diferente do obtido por Mekitarian Filho et al., que verificaram 9% de casos de MB ao estudar 547 crianças entre 2001 e 2012, em hospital público de São Paulo.<sup>15</sup> Diferenças na condição socioeconômica e, principalmente, nas taxas de vacinação possivelmente explicam esses resultados.<sup>18</sup>

O nosso estudo apresenta algumas limitações: a primeira delas é que se trata de um levantamento retrospectivo e algumas informações importantes não puderam ser obtidas, especialmente quanto ao estado geral e à toxemia das crianças estudadas, bem como sobre a situação vacinal individual. Outra limitação é que se trata de uma casuística de um único centro, demonstrando a realidade apenas daquele local. Além disso, o número de meningites bacterianas encontrado foi pequeno, o que pode dificultar a reprodutibilidade do escore modificado. Esse pequeno número de casos de MB explica também os valores amplos do intervalo de confiança encontrados para a sensibilidade em todos os escores avaliados.

Levando-se em consideração tais limitações, este é o primeiro estudo brasileiro a analisar a acurácia do EMB em serviço terciário privado que continuou demonstrando os resultados promissores da literatura e confirmou achado anterior de estudo brasileiro em hospital público.<sup>15</sup> A utilização de um novo critério na diferenciação inicial entre MB e MA, unindo lactato líquórico e o EMB, é promissora e manteve ótima sensibilidade e especificidade na nossa casuística. No entanto, outros estudos são necessários, principalmente em centros com grande quantidade de casos de MB, a fim de avaliar a acurácia desse parâmetro e, conseqüentemente, poder contribuir com mais ferramentas para o atendimento das crianças com meningite.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

- Kaplan SL. [homepage on the Internet] Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis Up to date. [cited 2015 Sep 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-treatment-and-prognosis>
- Nigrovic L, Malley R, Kuppermann N. Meta analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child*. 2012;97:799-805.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995: active surveillance team. *N Engl J Med*. 1997;337:970-6.
- Peltola H, Salo E, Saxen H. Incidence of Haemophilus influenzae type b meningitis during 18 years of vaccine use: observational study using routine hospital data. *BMJ*. 2005;330:18-9.

5. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
6. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:485-9.
7. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA*. 2007;297:52-60.
8. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000;106:505-11.
9. McGowan KL, Foster JA, Coffin SE. Outpatient pediatric blood cultures: time to positivity. *Pediatrics*. 2000;106:251-5.
10. Neuman MI, Harper MB. Time to positivity of blood cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1324-8.
11. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post *Haemophilus influenzae* era. *Pediatrics*. 2002;110:712-9.
12. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto Lacour A, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child*. 2010;95:963-7.
13. Agüero G, Davenport MC, Del Valle MP, Gallegos P, Kannemann AL, Bokser V, et al. Validación de una regla de predicción clínica para diferenciar meningitis bacteriana de meningitis aséptica. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108:40-4.
14. Tuerlinckx D, El Hayeck J, Van der Linden D, Bodart E, Glupczynski Y. External validation of the bacterial meningitis score in children hospitalized meningitis. *Acta Clin Belg*. 2012;67:282-5.
15. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Alves AC, Nigrovic LE. The bacterial meningitis score to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children from São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;9:1026-9.
16. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Nigrovic LE. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. *Int J Emerg Med*. 2014;7:14.
17. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall; 1st edition. 1991.
18. Darangani M, Willis L, Kadambari S, Gormley S, Young Z, Beckley R, et al. Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015;100:292-4.